

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE 2013

N°

THÈSE
Pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

CLAIRE MORINEAU

Présentée et soutenue publiquement le 16 septembre 2013

Les stratégies d'accès des vaccins au marché public dans les
pays de l'Asie du Sud Est

Président : Mme Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique

Directeur de thèse : Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique

Membres du jury : Mr Jean-Baptiste NICOLLET, Pharmacien Affaires Réglementaires
Mme Céline BREDA, Pharmacien Directeur des Opérations Pharmaceutiques

REMERCIEMENTS

A Madame Christine Herrenknecht de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse qui clôt ces six années de pharmacie,

A Madame Hélène Gautier pour m'avoir fait confiance et avoir accepté de diriger ma thèse, pour sa compréhension et ses conseils avisés,

A Monsieur Jean-Baptiste Nicollet pour toute son aide, son soutien et sa patience, sans lesquels je n'aurais pas pu arriver au bout de ce travail, pour la confiance qu'il m'a témoignée au cours de mon parcours professionnel, pour son engagement à mes côtés lors de cette année à Singapour, et pour ses précieux et indispensables conseils tout au long de ces deux dernières années, je tiens à lui exprimer toute ma gratitude,

A Madame Céline Breda pour avoir répondu sans hésitations à mon invitation à participer à ce jury, et pour avoir accepté de juger la qualité de mon travail,

A ma famille, pour leurs conseils passés, leur soutien jusqu'à présent, et leur présence pour toujours, et tout particulièrement aux trois personnes les plus chères à mon cœur, mes parents et mon frère, merci de m'avoir aidé à construire la personne que je suis aujourd'hui,

A tous mes amis d'un jour et de toujours, et surtout aux plus fidèles et aux plus présents dans les moments difficiles,

Aux copains des bancs de la faculté pour tous les moments partagés, à ma binôme de paillasse pour avoir supporté ma maladresse et aux belles rencontres du M2,

A toute l'équipe de Sanofi Pasteur pour leur accueil et tout particulièrement à Sophie pour son écoute, ses conseils et cette belle complicité, et à Maud pour sa générosité et sa précieuse hospitalité dans les moments difficiles.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	3
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 – DÉFINITION DU MARCHÉ PUBLIC EN ASEAN ET SES DIFFÉRENTS ACTEURS	13
I- LE MARCHÉ PUBLIC DES VACCINS EN ASEAN	13
A. <i>La création de la communauté de l'ASEAN</i>	13
1. <i>La fondation de l'ASEAN</i>	13
2. <i>Vers l'ASEAN à dix pays</i>	14
B. <i>Définition du marché public</i>	16
1. <i>Les marchés publics et privés</i>	16
2. <i>Les instances internationales et les marchés publics</i>	16
2.1 Accord Plurilatéral sur les Marchés Publics	18
2.2 CNUDCI – Commission des Nations Unies pour le droit commercial international	19
2.2.1 Définition	19
2.2.2 Les pays membres de la CNUDCI	20
2.2.3 La loi type sur la passation de marchés de biens, de travaux et de service	20
3. <i>Le marché public du vaccin dans les pays de l'ASEAN</i>	21
3.1 Etat des lieux du marché public dans la région de l'ASEAN	22
3.2 Les différents systèmes de passation des marchés	23
3.2.1 Modèle traditionnel avec une gestion centrale	23
3.2.2 Modèle de l'organisme autonome chargé des approvisionnements	23
3.2.3 Modèle de la passation des marchés décentralisée	24
3.2.4 Modèle du distributeur général	24
3.2.5 Modèle du système d'approvisionnement privé	24
3.3 Exemples de deux réglementations des marchés publics en ASEAN	24
3.3.1 Un système développé de l'ASEAN : la Thaïlande	24
3.3.2 Un système en développement en ASEAN : le Cambodge	25
C. <i>Pourquoi la mise en place d'un marché public dans les pays de l'ASEAN ?</i>	25
1. <i>Difficultés et Particularités du marché des vaccins et ses conséquences pour les pays émergents</i>	25
1.1 Le vaccin : un médicament complexe	26
1.1.1 La recherche et de développement d'un nouveau vaccin	26
1.1.2 Production d'un vaccin	27
1.2 Les fabricants de vaccins	28
1.2.1 Les industries pharmaceutiques locales et internationales	29
1.2.2 Conclusion	32
2. <i>Les pays membres de l'ASEAN : des pays en voie de développement</i>	33
2.1 Des divergences géopolitiques marquées	33
2.2 Les différents niveaux économiques des pays de l'ASEAN	36
2.3 Conclusion	37
3. <i>Conclusion générale</i>	38
II- L'INTERVENTION DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DANS LE MARCHÉ PUBLIC DES VACCINS	39
A. <i>Les Programmes de Vaccination</i>	39
1. <i>Les Programmes Nationaux de Vaccinations en ASEAN</i>	39
2. <i>Le Programme Elargi de Vaccination de l'OMS</i>	41
B. <i>Des partenaires indispensables pour le financement des campagnes vaccinales : les Organisations des Nations Unies et la GAVI</i>	42
1. <i>Les Organisations des Nations Unies</i>	42
1.1 L'Organisation Mondiale de la Santé	42
1.2 Le Fond des Nations Unies pour l'enfance	43

2.	<i>La GAVI</i>	43
2.1	Définition et Fonctions.....	43
2.2	Fonctionnement de la GAVI	44
2.3	L'éligibilité à la GAVI.....	45
C.	<i>Le partenariat entre la GAVI et l'UNICEF</i>	47
1.	<i>La procédure d'aide aux pays</i>	47
2.	<i>L'UNICEF : agent de passation des marchés</i>	49
III-	DÉVELOPPEMENT DES AUTORITÉS DE SANTÉ	51
A.	<i>La fonctionnalité d'une autorité de santé</i>	51
1.	<i>La création d'un programme d'amélioration des autorités de santé</i>	51
2.	<i>La mise en place du programme IDP – Plan de Développement Institutionnel</i>	52
3.	<i>Le fonctionnement du programme IDP (Plan de Développement Institutionnel)</i>	53
3.1	Engagement des autorités de santé.....	53
3.2	Le déroulement du programme IDP	54
3.3	Evaluation du programme IDP	54
4.	<i>Bilan réalisé sur le programme IDP</i>	55
5.	<i>Les limites du programme IDP</i>	55
6.	<i>La fonctionnalité des autorités de santé en ASEAN</i>	56
B.	<i>Les évaluations parallèles – « Parallel Review »</i>	57
1.	<i>Principe et acteurs de la procédure</i>	58
2.	<i>La conduite de la procédure</i>	59
3.	<i>Retour d'expérience des autorités thaïlandaises et indiennes</i>	59
C.	<i>Le renforcement des capacités d'évaluation des autorités</i>	60
D.	<i>Conclusion</i>	60
	PARTIE 2 – MÉCANISMES D'ACCÈS AU MARCHÉ PUBLIC	62
I-	UNE AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ (AMM)	62
II-	ENREGISTREMENT NATIONAL SUR LA BASE D'UNE AMM DE RÉFÉRENCE	63
A.	<i>Gestion d'une stratégie réglementaire</i>	63
B.	<i>Cartographie des exigences des pays de l'ASEAN</i>	64
1.	<i>Le dossier technique</i>	65
1.1	L'ASEAN Common Technical Document (ACTD)	65
1.2	Les éléments de l'ICH-CTD requis par les pays de l'ASEAN	66
1.2.1	Données chimiques et pharmaceutiques	68
1.2.2	Données cliniques et non cliniques	68
1.2.2.1	Exigence des pays.....	68
1.2.2.2	Les essais cliniques au Vietnam.....	69
1.3	Preuve d'enregistrement dans un pays de référence	71
2.	<i>Documents et éléments additionnels requis lors d'un nouvel enregistrement</i>	72
C.	<i>Délais d'obtention d'une AMM</i>	73
D.	<i>Conclusion : Difficultés actuelles rencontrées lors des dépôts nationaux</i>	74
E.	<i>Au vu de l'ensemble de ces difficultés : un projet d'harmonisation</i>	75
1.	<i>Contexte</i>	76
1.1	La création de l'ACCSQ PPWG.....	76
1.2	Les principales activités du PPWG	77
1.3	Le groupe de travail dédié aux produits biologiques	78
2.	<i>Intérêts pour l'accès aux marchés des vaccins</i>	78
3.	<i>Situation en 2012</i>	79
III-	ENREGISTREMENT SUR LA BASE D'UN ARTICLE 58	80
A.	<i>Définition</i>	80
B.	<i>Aux origines</i>	80
1.	<i>La sunset clause – Caducité d'une autorisation de mise sur le marché</i>	80
1.1	Sa mise en place.....	80
1.2	Les conditions d'application de la sunset clause.....	81
2.	<i>Les problématiques soulevées par la mise en place de la sunset clause</i>	82
C.	<i>Les critères d'éligibilité à la procédure de l'article 58</i>	82
D.	<i>Cas particulier : coexistence entre Article 58 et Procédure Centralisée</i>	83
E.	<i>La procédure de l'Article 58</i>	84
1.	<i>Démarrage de la procédure</i>	85

2.	<i>L'évaluation du médicament</i>	85
3.	<i>Le maintien de l'avis scientifique</i>	88
4.	<i>L'intervention de l'OMS et des membres des autorités internationales dans la procédure</i>	88
F.	<i>Education des pays de l'ASEAN vers l'acceptabilité de l'article 58</i>	89
1.	<i>Défis d'intégration de l'article 58 dans les réglementations locales des pays de l'ASEAN</i>	89
1.1	Une procédure méconnue	89
1.2	Formation des autorités à l'article 58 : le support de l'OMS	90
2.	<i>Les problématiques soulevées</i>	90
2.1	Certificat des Bonnes Pratiques de Fabrications	91
2.2	Certificat de libération des lots selon la procédure de l'Article 58	91
2.3	Pharmacovigilance	92
2.4	Certificate of Medicinal Product	92
G.	<i>Conclusion générale</i>	93
IV-	LES SYSTÈMES DE PASSATION DES MARCHÉS PUBLICS EN ASEAN	95
A.	<i>Le dossier type d'appel d'offres (DTAO)</i>	95
B.	<i>La présélection des fournisseurs</i>	97
1.	<i>Définition et rôles</i>	97
2.	<i>La préqualification OMS des vaccins dans le cadre des appels d'offres passés par l'UNICEF</i>	98
2.1	Définition de la préqualification OMS.....	99
2.2	Les prérequis à la procédure de préqualification.....	99
2.2.1	Un vaccin évalué par une autorité compétente	99
2.2.2	Un enregistrement national par une autorité fonctionnelle	100
2.2.3	Une évaluation par l'intermédiaire de l'article 58.....	100
2.2.4	L'obtention d'une licence d'exportation	101
2.3	L'éligibilité des vaccins à la procédure de préqualification	101
2.3.1	Les critères d'éligibilité	101
2.3.2	Les ressources de l'OMS	102
2.4	La procédure de préqualification	104
2.4.1	La demande de préqualification à l'OMS : la déclaration d'intérêt	105
2.4.2	La présentation du dossier : Product Summary File	105
2.4.3	Une évaluation par l'OMS et les experts des autorités nationales du monde entier	105
2.4.4	Inspection des sites de fabrication	106
2.4.5	Décision d'ajout sur la liste des médicaments OMS	106
2.5	Éléments supplémentaires à prendre en considération lors d'une préqualification	107
2.5.1	Essais cliniques adaptés aux populations émergentes ciblées	107
2.5.2	Profil de stabilité du médicament	107
2.5.3	Conditionnement du vaccin.....	108
2.6	Intérêts de la mise en place d'un programme de préqualification des vaccins	108
2.6.1	Une assurance de la qualité des vaccins et une sécurisation de l'approvisionnement	108
2.6.2	Un accès direct sur certains marchés difficiles d'accès	110
C.	<i>Les différentes étapes de la procédure de l'appel d'offres</i>	111
1.	<i>Etablissement de l'appel d'offres</i>	111
1.1	Choix de la procédure	111
1.2	Détermination des spécifications techniques	113
2.	<i>Le déroulement de la procédure de l'appel d'offres</i>	114
2.1	Les différentes étapes.....	114
2.2	Les systèmes de passation des marchés en ASEAN	116
2.2.1	Cotations directes par le gouvernement	116
2.2.1.1	Le Vietnam	117
2.2.1.2	La Malaisie.....	117
2.2.1.3	L'Indonésie	117
2.2.1.4	La Thaïlande	117
2.2.1.5	Les Philippines	118
2.2.1.6	Singapour	118
2.2.2	L'appel d'offres international de l'UNICEF	119
2.2.2.1	Définition des objectifs de l'appel d'offres international.....	119
2.2.2.2	« Pre-tender meeting » ou invitation à soumettre l'offre.....	120
2.2.2.3	La présentation de l'offre.....	120
	PARTIE III – DISCUSSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES FUTURES	123
I-	ÉTATS DES LIEUX DE LA SITUATION EN 2013	123

A.	<i>La communauté de l'ASEAN et ses évolutions réglementaires</i>	123
B.	<i>L'état du marché des vaccins en 2013</i>	124
II-	LES POSSIBILITÉS D' ACTIONS DES FABRICANTS DE VACCINS POUR OBTENIR L' ACCÈS AUX MARCHÉS PUBLICS	125
III-	LA POSITION PARADOXALE DES FABRICANTS DE VACCINS ÉTRANGERS	126
IV-	DE NOUVELLES ÉVOLUTIONS EN PERSPECTIVES	127
CONCLUSION GÉNÉRALE		128
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		130
ANNEXE I - CORRESPONDANCE TABLE ICH-CTD – ASEAN-CTD		140
ANNEXE II – PROCEDURE POUR EVALUER L'ACCEPTABILITE DE PRINCIPE DES VACCINS ACHETES PAR LES INSTITUTIONS DES NATIONS UNIS - ANNEXE 1 : DOSSIER PRODUIT		145

TABLE DES ABBREVIATIONS

ACCSQ	ASEAB Consultative Committee for Standards and Quality
ACTD	ASEAN Common Technical Document
ACTR	ASEAN Common Technical Requirements
AEM	ASEAN Economic Ministers
AFTA	ASEAN Free Trade Area
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Accord Plurilatéral sur les Marchés publics
AOI	Appel d’Offres International
AON	Appel d’Offres National
AOR	Appel d’Offres Restreint
APRIA	ASEAN Pharmaceutical Research Industry
ASC	ASEAN Standing Committee
ASEAN	Association of South-East Asian Nations
AVAREF	African Vaccine Regulatory Forum
BACS	Bids and Awards Committee
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CE	Communauté Européenne
CHMP	Committee of Human Medicinal Products
CLV	Certificat de Libre Vente
CMC	Chemistry, Manufacturing and Controls
CMP	Certificate of Medicinal Product
CNUDCI	Commission des Nations Unies pour le Droit Commercial International
CP	Procédure Centralisée
CPP	Certificat Pharmaceutique du Produit
CSO	Civil Society Organization
CTD	Common Technical Document
COBAC	Central Bids and Awards Committee
DCGI	Drug Controller General of India
DCP	Procédure Décentralisée
DCVRN	Developing Country Vaccine Regulatory Network
DIA	Drug Information Association
DTAO	Dossier Type d’Appel d’Offres
DTP	Diphtérie-Tétanos-Polio
ECBS	Expert Committee of Biological Standardization
EDM	Départements Médicaments essentiels et politiques communes
EDQM	European Directorate for Quality of Medicines
EMA	Agence Européenne du Médicament
EOI	Expression of Interest
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
GATT	General Agreement on Tariffs and Trade – Accord Général sur les Tarifs Douaniers et le Commerce
GAVI	Global Alliance for Vaccines and Immunisation
GTN / VQ	Global Training Network on Vaccine Quality
ICDRA	International Conference of Drug Regulatory Authorities
ICH	International Conference on Harmonisation

IDH	Indice de Développement Humain
IDP	Plan de Développement Institutionnel
IVB	Vaccination, Vaccins et Produits Biologiques
IVR	Initiative pour la Recherche sur les Vaccins
LGU	Local Government Units
MI	Middle Income
MoH	Ministry of Health – Ministère de la santé
MRA	Accord de Reconnaissance Mutuelle
MRP	Procédure de Reconnaissance Mutuelle
NICVB	National Institute for Control of Vaccine and Biological Products
NRA	National Regulatory Authorities
OECD	Organisation for Economic Co-Operation and Development
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMCL	Official Medecines Control Laboratory
OMS	Organisation Mondiale du Commerce
ONG	Organisation Non Gouvernementales
ONU	Organisation des Nations Unis
PED	Pays en Voie de Développement
PEV	Plan Elargi de Vaccination
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIB	Produit Intérieur Brut
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme
PIP	Plan d’Investigation Pédiatrique
PMA	Pays les Moins Avancés
PNV	Plan National de Vaccination
PPWG	Pharmaceutical Product Working Group
PSF	Product Summary File
PSUR	Pharmacovigilance Safety Update Report
Q&A	Questions & Answers
QSM	Assurance Qualité et innocuité des Médicaments
QSS	Qualité, Sécurité et Normes
R&D	Recherche & Développement
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RNB	Revenu National Brut
ROPMP	Regulation of the Office of the Prime Minister on Procurement
SEOM	Senior Economic Officials Meeting
SOM	Senior Officials Meeting
TAC	Treaty of Amity and Cooperation
TFDA	Thailand Food and Drug Administration
UE	Union Européenne
UNFPA	United Nations Population Funds
UNICEF	Le Fond des Nations Unies pour l’enfance
US	United States
VVM	Vaccine Vial Monitor
WG	Working Group
WHO	World Health Organization

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LA PLACE DE L'ASIE DU SUD EST DANS LE MONDE	11
FIGURE 2 : LA CONSTRUCTION DE L'ASEAN	15
FIGURE 3 : LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE LA RECHERCHE ET DU DÉVELOPPEMENT EN MATIÈRE DE VACCINS	26
FIGURE 4 : LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DE PRODUCTION D'UN VACCIN	28
FIGURE 5 : ETAT DES LIEUX DE LA PRODUCTION ET DE L'APPROVISIONNEMENT DES VACCINS DANS LE MONDE	29
FIGURE 6 : SOURCES DE LA PRODUCTION MONDIALE DES VACCINS EN 2003-2004 SELON L'OMS	31
FIGURE 7 : LES DIX PAYS DE L'ASIE DU SUD EST.....	34
FIGURE 8 : PROGRAMME NATIONALE DE LA THAÏLANDE EN VIGUEUR EN 2011	40
FIGURE 9 : PROGRAMME NATIONALE DE LA MALAISIE EN VIGUEUR EN 2011	40
FIGURE 10 : PROGRAMME NATIONALE DE SINGAPOUR EN VIGUEUR EN 2011	40
FIGURE 11 : PROGRAMME NATIONALE DES PHILIPPINES EN VIGUEUR EN 2011	40
FIGURE 12 : PROGRAMME NATIONALE DE L'INDONÉSIE EN VIGUEUR EN 2011	40
FIGURE 13 : PROGRAMME NATIONALE DU VIETNAM EN VIGUEUR EN 2011	41
FIGURE 14 : PROGRAMME NATIONALE DU MYANMAR EN VIGUEUR EN 2011.....	41
FIGURE 15 : PROGRAMME NATIONALE DU CAMBODGE EN VIGUEUR EN 2011	41
FIGURE 16 : PROGRAMME NATIONALE DU LAOS EN VIGUEUR EN 2011	41
FIGURE 17 : RÉPARTITION DU FINANCEMENT DE LA GAVI DE 2006 À DÉCEMBRE 2011	45
FIGURE 18 : PAYS ADMISSIBLES À LA GAVI EN 2013	46
FIGURE 19 : PROCÉDURES SUIVIES PAR GAVI POUR LES DEMANDES DE SOUTIEN ET LE SUIVI	48
FIGURE 20 : LES DIFFÉRENTS GROUPES DE PAYS POUVANT DEMANDER UN SOUTIEN À LA GAVI ET LES POLITIQUES DE FINANCEMENT CONJOINTES	49
FIGURE 21 : LE FONCTIONNEMENT ENTRE LA GAVI, L'UNICEF ET LE PAYS ÉLIGIBLE.....	50
FIGURE 22 : LES CINQ ÉTAPES DU PROGRAMME IDP	55
FIGURE 23 : RÉPARTITION DES PAYS QUI POSSÈDENT UNE AUTORITÉ FONCTIONNELLE	56
FIGURE 24 : STRUCTURE DE L'ACTD ET DE L'ICH-CTD	66
FIGURE 25 : LA PROCÉDURE D'ESSAIS CLINIQUE AU VIETNAM.....	70
FIGURE 26 : ORGANISATION DES DIFFÉRENTS COMITÉS DE L'ASEAN.....	76
FIGURE 27 : STRUCTURE ET ORGANISATION DE L'ACCSQ PPWG	77
FIGURE 28 : COMPARAISON ENTRE LA PROCÉDURE CENTRALISÉE ET LA PROCÉDURE DE L'ARTICLE 58	86
FIGURE 29 : LE DÉROULEMENT DE LA PROCÉDURE DE L'ARTICLE 58.....	87
FIGURE 30 : LA PROCÉDURE DE CONTRÔLE DES LOTS DE VACCIN SELON L'ARTICLE 58.....	92
FIGURE 31 : EXEMPLE DE BORDEREAU DES PRIX DES PRODUITS PROVENANT DE L'ÉTRANGER (À ÊTRE IMPORTÉS)	97
FIGURE 32 : RELATIONS ENTRE L'AUTORITÉ DU PAYS D'ORIGINE, LE FABRICANT ET LE PAYS IMPORTATEUR.....	100
FIGURE 33 : PROCÉDURE DE PRÉSELECTION DE L'OMS POUR DÉTERMINER L'ADAPTABILITÉ DU VACCIN AU PROGRAMME DE PRÉQUALIFICATION.....	103
FIGURE 34 : ORGANIGRAMME DE LA PROCÉDURE DE PRÉQUALIFICATION DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES	104
FIGURE 35 : MÉTHODE DE LECTURE ET D'UTILISATION D'UNE PASTILLE DE CONTRÔLE DES VACCINS.....	108
FIGURE 36 : DÉROULEMENT DE L'APPEL D'OFFRES DE 2008-2009.....	119
FIGURE 37 : EXEMPLE D'OFFRES PUBLIÉES SUR LE SITE DE L'UNICEF POUR LES VACCINS DU PEV EN DATE DE 2012.....	121
FIGURE 38 : ETAT DU MARCHÉ DES DIFFÉRENTS VACCINS RETROUVÉS DANS LE PEV.....	125

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : TAILLE DU MARCHÉ PUBLIC DANS CERTAINS PAYS DE L'ASEAN	22
TABEAU 2 : COÛTS ESTIMÉS DE LA RECHERCHE ET DU DÉVELOPPEMENT (EN MILLIONS DE DOLLARS)	27
TABEAU 3 : LE MARCHÉ DES PRODUCTEURS DE VACCINS, D'APRÈS	30
TABEAU 4 : INDICATEURS DÉMOGRAPHIQUES ET ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES PAYS MEMBRES DE L'ASEAN.....	35
TABEAU 5 : LES RÉGIMES POLITIQUES ET RELIGIEUX DES DIX PAYS DE L'ASEAN	36
TABEAU 6 : LE PRODUIT INTÉRIEUR BRUT ANNUEL PAR HABITANT (PIB) ET LE REVENU NATIONAL BRUT PAR HABITANT (RNB) DES PAYS DE L'ASEAN EN 2011	37
TABEAU 7 : LISTE DES VACCINS FINANCÉS PAR LA GAVI EN ASEAN	47
TABEAU 8 : PAYS DE RÉFÉRENCES POUR L'ENREGISTREMENT D'UN VACCIN POUR QUELQUES MEMBRES DE L'ASEAN.....	64
TABEAU 9 : DOSSIER PRODUIT EXIGÉ PAR LES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES DE L'ASEAN LORS DE L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU VACCIN	67
TABEAU 10 : DOCUMENTS EXIGÉS PAR LES DIFFÉRENTES AUTORITÉS RÉGLEMENTAIRES DE L'ASEAN LORS D'UN NOUVEL ENREGISTREMENT D'UN VACCIN POUR DÉMONSTRER LE STATUT DU MÉDICAMENT DANS UN AUTRE PAYS DE RÉFÉRENCE.....	71
TABEAU 11 : DOCUMENTS ADDITIONNELS EXIGÉS LORS DE L'ENREGISTREMENT D'UN NOUVEAU VACCIN EN ASEAN	73
TABEAU 12 : COMPARAISON DES DÉLAIS D'OBTENTION ET DES DURÉES DE VALIDITÉ D'UNE AMM POUR UN VACCIN	73
TABEAU 13 : DÉLAIS MENTIONNÉS DANS LES EPARS POUR LES MÉDICAMENTS ÉVALUÉS PAR LA PROCÉDURE DE L'ARTICLE 58.....	84
TABEAU 14 : ZONES DE STABILITÉ DÉFINIES PAR ICH.....	108
TABEAU 15 : LISTE DE VACCINS PRÉQUALIFIÉS PAR L'OMS EN 2012.....	110
TABEAU 16 : LES RECOMMANDATIONS DE LA BANQUE MONDIALE SUR LES DIFFÉRENTES PROCÉDURES DE PASSATION DES MARCHÉS	113
TABEAU 17 : EXEMPLE DES SPÉCIFICATIONS ÉTABLIES POUR UN APPEL D'OFFRES DE BOPV AU PAKISTAN	114
TABEAU 18 : EXEMPLE D'UN APPEL D'OFFRES PUBLIÉ AU PAKISTAN	115
TABEAU 19 : LA PART DU FINANCEMENT PUBLIC DES VACCINS DANS CERTAINS PAYS DE L'ASEAN.....	116

Introduction

L'association des Nations de l'Asie du Sud Est (ASEAN) est une organisation à la fois politique, économique et culturelle née en 1967 dans le but de promouvoir la paix et la stabilité régionale. Elle comprend actuellement dix pays membres : le Cambodge, le Brunei Darussalam, l'Indonésie, le Laos, Myanmar, la Malaisie, Singapour, la Thaïlande, les Philippines et le Vietnam.

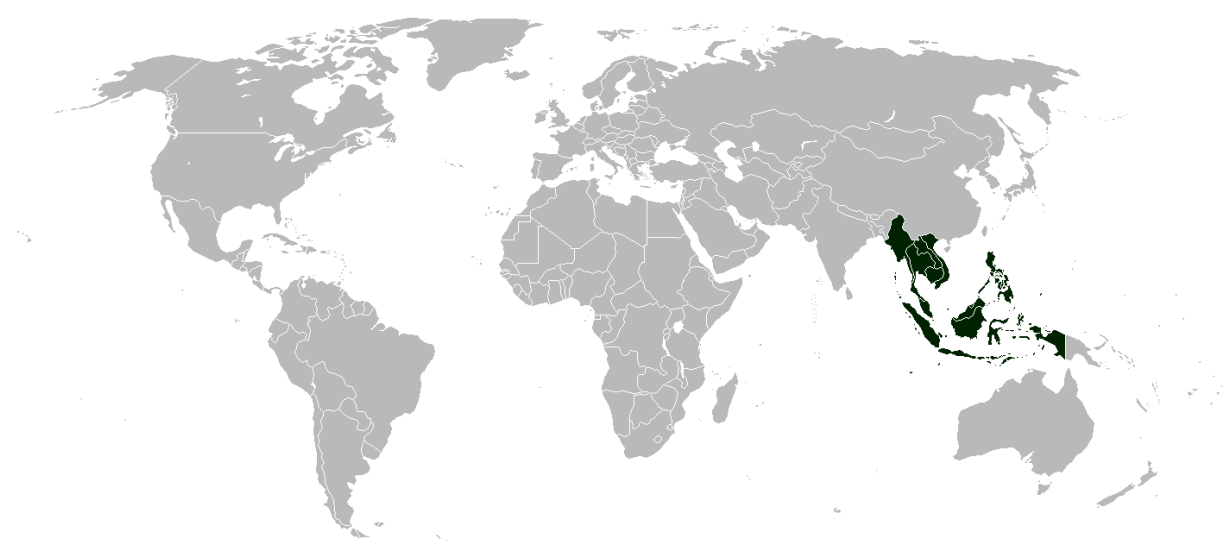


Figure 1 : La place de l'Asie du Sud Est dans le Monde (1)

L'OMS a estimé en 2010 que « 24 millions d'enfants – soit près de 20% des enfants », majoritairement des pays d'Afrique et d'Asie, « qui naissent chaque année – n'ont pas reçu en 2007 la totalité des vaccins prévus pendant la première année de vie » (2). En 2008, c'est 1,7 millions d'enfants qui sont décédés d'une maladie évitable par la vaccination avant d'avoir atteint leur cinquième anniversaire.

La vaccination est devenue aujourd'hui un enjeu mondial : il s'agit d'une des interventions de santé les plus intéressantes au monde. Elle permet en effet de réduire les coûts sociaux et financiers du traitement des maladies et d'ouvrir ainsi la voie à moins de pauvreté et à plus de développement économique et social. Si l'ensemble des pays pouvaient assurer une couverture vaccinale à 90% en moyenne en 2015, « cela permettrait d'éviter deux millions de décès supplémentaires chez les moins de cinq ans » (2).

La région de l'Asie-Pacifique abrite plus de la moitié de la population mondiale. Elle fait ainsi partie de l'un des principaux épicentres d'épidémies, provoquant des répercussions majeures pour la santé de sa population et sa croissance économique. Aujourd'hui, elle représente l'un des foyers les plus intéressants pour les entreprises pharmaceutiques internationales (3).

Ces compagnies commencent à se tourner de plus en plus vers ces pays émergents dans lesquels le besoin de vaccination est toujours aussi présent. Comment l'approvisionnement du marché public des vaccins en ASEAN est-il assuré aujourd'hui et quelles sont les stratégies d'accès dont dispose une

entreprise pharmaceutique ? Cette thèse va ainsi présenter le système d'approvisionnement mondial des vaccins et décrire comment les marchés publics des pays de l'Asie du Sud Est s'y inscrivent. Nous allons également nous intéresser aux différentes procédures de mises sur le marché des pays de l'ASEAN.

Actuellement, de nombreuses problématiques se présentent aux producteurs de vaccins et aux gouvernements des pays de l'Asie du Sud Est pour assurer la mise à disposition des vaccins sur leur marché public.

Comment les gouvernements de l'ASEAN, majoritairement composés de pays en voie de développement, gèrent-ils leur politique vaccinale pour introduire les nouveaux vaccins nécessaires, et maintiennent-ils les financements essentiels à la couverture des besoins de santé de leur population ? Nous allons présenter quelles sont les aides dont bénéficient aujourd'hui les pays en voie de développement pour améliorer leur programme national de vaccination.

Comment les gouvernements de l'ASEAN arrivent-ils aujourd'hui à pallier la complexité de production des vaccins et les difficultés d'approvisionnement au sein d'un marché dominé par des multinationales européennes et américaines qui imposent leur prix ? Nous allons étudier les mécanismes de fonctionnement du marché mondial des vaccins et l'ensemble des acteurs qui le compose afin de mettre en évidence les leviers dont disposent les pays en voie de développement.

Suite au bilan établi par l'OMS, seul soixante pays dans le monde possèdent en 2012 un organisme de régulation capable d'évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins mis sur le marché (4). Est-ce que l'ASEAN a mis en place les mesures nécessaires pour s'assurer que les vaccins importés ou produits localement soient sûrs et efficaces ? Quelles sont les réglementations nationales en vigueur et quelle est la maturité des autorités de santé de la communauté ? Comment le marché public est-il encadré dans ces dix pays afin de limiter les risques de corruption ? Une fois encore, nous allons développer l'ensemble de ces sujets tout au long de cette thèse.

L'accès au marché des vaccins dans les pays de l'Asie du Sud Est pose aujourd'hui de nombreuses questions qui symbolisent son intérêt pour les entreprises pharmaceutiques. Suite à une expérience d'un an à Singapour où j'ai travaillé au sein d'une entreprise pharmaceutique développant et commercialisant des vaccins sur l'ensemble de l'ASEAN, j'ai eu l'opportunité de mesurer l'ensemble de ces problématiques. C'est dans le cadre de cette mission que j'ai souhaité comprendre le fonctionnement de l'ensemble du système mondial d'approvisionnement des vaccins afin d'identifier l'ensemble des stratégies d'accès au marché public dont dispose un fabricant en Asie du Sud Est.

Ce travail commence par définir le marché public dans les pays de l'Asie du Sud Est et les différents acteurs qui contribuent aujourd'hui à son fonctionnement : les organisations internationales, les gouvernements, les autorités de santé et les fabricants de vaccins.

Dans un deuxième temps, les mécanismes d'accès au marché public seront développés pour expliquer quelles sont les différentes options dont dispose une entreprise pharmaceutique pour atteindre le marché public des pays de l'Asie du Sud Est.

Enfin, la discussion et la conclusion générale permettront d'apporter quelques perspectives pour les années futures.

PARTIE 1 – Définition du marché public en ASEAN et ses différents acteurs

I- Le marché public des vaccins en ASEAN

Afin d'identifier quelles sont les stratégies dont dispose un fabricant de vaccins pour mettre sur le marché ses produits dans les pays de l'Asie du Sud Est, nous devons dans un premier temps définir le marché public et les spécificités inhérentes aux pays de l'ASEAN (5).

Dans un deuxième temps, nous évoquerons les deux principales raisons qui expliquent la nécessité pour les gouvernements de mettre en place un marché public des vaccins en ASEAN.

A. La création de la communauté de l'ASEAN

Les spécificités des pays de l'Asie du Sud Est expliquent en grande partie la façon dont leurs marchés public des vaccins sont structurés aujourd'hui. Nous allons ainsi décrire comment cette communauté s'est créée au fil des années (6).

1. La fondation de l'ASEAN

Les ministres des Affaires étrangères de l'Indonésie, de la Malaisie, des Philippines, de Singapour et de la Thaïlande se sont réunis le 8 août 1967 à Bangkok pour fonder l'association des Nations de l'Asie du Sud Est et signer la déclaration de l'ASEAN, communément appelée la déclaration de Bangkok (7).

Les objectifs de l'ASEAN sont définis dans cette déclaration et sont principalement politiques et économiques :

- Accélérer la croissance économique, le progrès social et le développement culturel dans la région à travers des efforts conjoints dans un esprit d'égalité et de partenariat afin de fonder une communauté prospère et pacifique des nations de l'Asie du Sud Est.
- Promouvoir la paix et la stabilité régionale en respectant la justice et la primauté du droit dans les relations entre les pays et en adhérant aux principes de la Charte des Nations Unies.
- Promouvoir une collaboration active et une assistance mutuelle dans les domaines économique, social, culturel, technique, scientifique et administratif.
- Fournir une assistance aux autres pays grâce à des formations et des centres de recherche dans les domaines éducatif, professionnel, technique et administratif.
- Collaborer plus efficacement pour une meilleure utilisation de l'agriculture et des industries, pour l'expansion du commerce, pour l'amélioration des transports et des communications et pour l'augmentation du niveau de vie des populations.

- Maintenir une collaboration étroite et bénéfique avec les organisations régionales et internationales existantes en définissant des objectifs et en explorant les moyens pour renforcer la coopération entre pays membres.

Cette dynamique de rassemblement entre les différents pays de l'ASEAN s'est mise en place dans les années 1970 pour favoriser le développement économique et social de la zone dans le but de lutter contre la subversion communiste. C'était également une volonté de se préserver d'une implication possible des pays de la région en tant que terrain de bataille au sein de la Guerre Froide, suite aux conflits entre les États-Unis et le Vietnam.

Dans les dix années suivant sa création, les activités de l'ASEAN sont restées assez minimalistes. Les ministres des Affaires Etrangères se sont rencontrés annuellement et c'est d'ailleurs lors de leur première rencontre que le *Treaty of Amity and Cooperation* (TAC), encore appelé le Traité de Bali, a été signé. Celui-ci affirme les principes fondamentaux des relations entre l'ensemble des pays membres de l'ASEAN :

- Le respect mutuel de l'indépendance, de la souveraineté, de l'égalité, de l'intégrité territoriale et de l'identité de toutes les nations ;
- Le droit pour chaque Etat membre à une identité nationale libre de toute ingérence extérieure, de subversion ou de coercition ;
- La non-ingérence dans les affaires intérieures d'un autre pays membre ;
- La résolution des conflits ou des litiges par des moyens pacifiques ;
- La renonciation à la menace ou à l'emploi de la force ;
- La coopération entre les pays pour le développement économique et social.

Les voisins communistes (Cambodge, Laos et Vietnam) ont alors accepté de signer ce Traité afin d'encourager la mise en place d'une coexistence pacifique au sein de l'Asie du Sud Est.

Cependant, en 1978, l'envahissement du Cambodge par les troupes Vietnamiennes a semé le désordre dans la communauté de l'ASEAN et a menacé la stabilité de la région. Les pays membres ont cherché à résoudre cette crise grâce à la mise en place d'un accord au sein de l'ASEAN. La communauté est arrivée à convaincre les institutions internationales d'effectuer une pression diplomatique et financière suffisante pour résoudre la crise Cambodgienne.

Cette initiative a permis à l'ASEAN d'acquérir la crédibilité internationale nécessaire à son développement économique. Les grandes puissances ont alors commencé à considérer ces pays membres comme des partenaires commerciaux et leur ont impulsé une nouvelle croissance économique par le biais de divers investissements au sein de la communauté.

2. Vers l'ASEAN à dix pays

En 1984, c'est Brunei Darussalam qui rejoint le premier la communauté de l'ASEAN, une semaine après la déclaration de son indépendance (8).

C'est ensuite la fin de la Guerre Froide, datée du retrait de l'armée Vietnamienne du Cambodge en 1989 qui aboutit à la mise en place de nouvelles initiatives lors du Sommet de Singapour en 1992. L'*ASEAN Free Trade Area* (AFTA) et l'élargissement aux pays de l'Indochine sont alors évoqués et se traduiront par l'entrée du Vietnam au sein de la communauté le 28 juillet 1995, rejointe plus tard par le Laos et le Myanmar le 23 juillet 1997 puis du Cambodge le 30 avril 1999 (9).

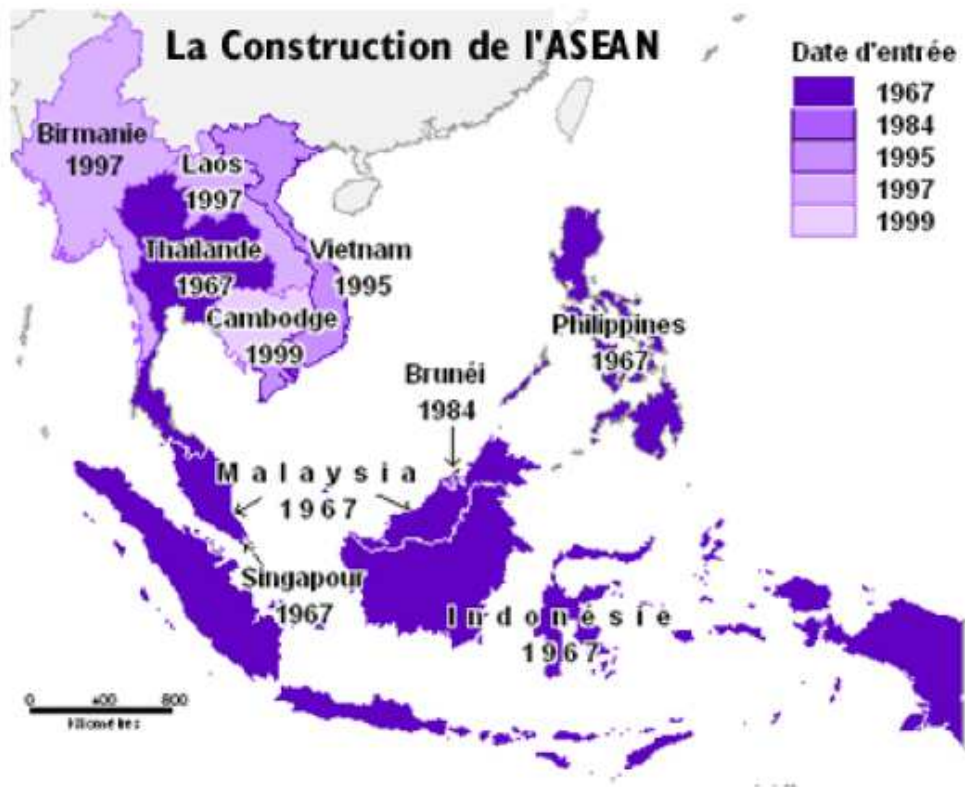


Figure 2 : La construction de l'ASEAN (10)

L'entrée de ces nouveaux pays a alors renforcé le poids démographique de la communauté et a amélioré la stabilité et l'importance de l'ASEAN au sein de la région. Les États membres se sont réformés politiquement et développés économiquement.

Cependant, malgré l'essor économique, une crise imprévisible sur la fin des années 90 ne tarde pas à rattraper l'ASEAN. Le déclin financier, l'instabilité sociale et les divisions politiques au sein de la communauté commencent à apparaître. C'est probablement les divergences entre l'ensemble de ces dix pays qui rendent la situation difficile à régler et impose aux membres de renforcer leur coopération financière et monétaire pour mettre un terme à la crise.

De nouvelles actions sont mises en place pour augmenter la compétitivité des pays membres au sein du système économique mondial. Une grande partie de la région réussit à rebondir dans la décennie qui suit, permettant de retrouver l'ancienne confiance et l'optimisme qui entouraient l'ASEAN.

Toutefois, les divergences à la fois politiques, sociales et religieuses entre les pays, ainsi qu'un parti pris affirmé pour la non-ingérence des États de la communauté, affaiblissent les négociations

internationales et donnent encore aujourd'hui le sentiment que l'organisation stagne dans ses objectifs d'harmonisation.

B. Définition du marché public

Aujourd'hui il existe deux catégories de marché : le marché public et le marché privé. Ce paragraphe propose tout d'abord de décrire comment se distinguent ces deux types de marché.

Dans un deuxième temps, nous allons approfondir comment le marché public a été créé, quels sont ses différents acteurs, comment il est réglementé et quelles sont les différentes méthodes de passation des marchés utilisées au sein des pays.

Enfin, nous aborderons comment le marché public est structuré en ASEAN grâce à la réalisation d'un état des lieux de la situation actuelle dans ces pays.

1. Les marchés publics et privés

Afin d'attirer les investissements étrangers, un état doit fournir un cadre juridique pour garantir les droits légaux et les droits commerciaux des investisseurs. En général, plus la distance entre les systèmes sociaux, politiques et économiques du pays d'accueil et ceux du pays qui investit est importante et plus la mise en place d'un cadre juridique développé devient nécessaire.

Le droit international économique constitue le cadre juridique international qui établit les paramètres dans lesquels le commerce international des biens, des services et des investissements étrangers sont effectués. Un tel cadre est nécessaire pour promouvoir l'ordre et pour accroître une prévisibilité dans les transactions internationales.

Le droit privé est la partie du droit qui régit les rapports entre les particuliers. Les différentes branches du droit privé regroupent le droit civil, le droit international privé, le droit des affaires, le droit social ou droit du travail et le droit économique. Il n'existe pas de droit spécifique encadrant les marchés privés. Ils sont soumis à un ensemble de règles, dont plus particulièrement celles du droit commercial international. A contrario, les marchés publics sont encadrés par un code légal qui leur est spécifique.

Ainsi, un accord s'établissant entre deux entreprises du secteur privé relève du droit privé. Dès lors que l'accord commercial fait intervenir une entité publique, c'est le code des marchés publics qui s'applique. Les règles y sont plus strictes afin d'encadrer et de favoriser la concurrence. Chaque loi qui encadre la passation des marchés publics relève de la souveraineté des États. Ainsi les textes applicables sont spécifiques à la législation du pays concerné. Il n'existe pas d'harmonisation mais certains pays ont conclu des conventions afin d'uniformiser les règles applicables.

2. Les instances internationales et les marchés publics

Un marché public se définit comme un contrat conclu à titre onéreux entre des pouvoirs adjudicateurs et des personnes publiques ou privées pour répondre à leurs besoins en matière de travaux, de fournitures ou de services (11).

A ce titre, une entité adjudicatrice se désigne selon les pays comme « tout ministère, organisme, organe ou autre service public du gouvernement, toute subdivision de l'un d'entre eux ou tout groupement de plusieurs d'entre eux, qui passe des marchés ».

Les marchés publics ont été évoqués pour la première fois en 1947, lors de la création du GATT (*General Agreement on Tariffs and Trade* – Accord Général sur les Tarifs Douaniers et le Commerce). Ils ont été soustraits aux champs d'application et aux principales règles commerciales établies ouvrant l'accès aux marchés car les membres du GATT ont estimé que leurs gestions relevaient de la souveraineté des États.

De plus en plus conscients des effets restrictifs pour les échanges et des discriminations entre les pays, l'idée de soumettre les marchés publics à des règles internationales a été incluse dans les négociations du *Tokyo Round* en 1979. Le premier accord international sur les marchés publics a alors été signé en 1979 et est entré en vigueur en 1981. Les négociations se sont achevées le 15 avril 1994 à Marrakech par l'adoption de l'accord plurilatéral sur les marchés publics (AMP), en même temps que l'accord instituant l'Organisation Mondiale du Commerce (OMC). L'AMP est entré en vigueur en 1996.

Parallèlement, la Commission des Nations Unies pour le Droit Commercial International (CNUDCI) a été créée en 1996.

L'OMC est une organisation internationale créée en 1994 qui s'occupe des règles régissant le commerce international entre les pays membres. Elle a pour but de favoriser l'ouverture et la liberté commerciale. Cela se traduit par la réduction des obstacles du libre-échange, par l'apport d'une aide aux gouvernements pour régler leurs différends commerciaux et par une assistance des exportateurs, importateurs et producteurs de marchandises et de services dans leurs activités.

L'ensemble des pays de l'ASEAN sont membres de l'Organisation Mondiale du Commerce. Par conséquent, leurs réglementations doivent être en conformité avec les règles du commerce international. Ce droit régit les relations économiques qui se nouent entre opérateurs individuels. Il fixe également le cadre pour réglementer l'activité économique parmi les membres de la communauté internationale. En examinant la mise en place et le développement des relations économiques internationales, les gouvernements sont contraints dans leurs choix politiques par des ensembles de règles, de procédures et de principes qui peuvent limiter leur souveraineté.

La concurrence des pays de l'ASEAN avec leurs plus proches voisins, l'Inde et la Chine, soit les deux grandes puissances émergentes actuelles, s'avère redoutable, d'autant plus qu'ils doivent faire face aux manques de ressources financières, techniques et humaines. Afin de lutter contre ces paramètres, les pays de l'ASEAN ont engagé une démarche d'approfondissement de leur cadre juridique régissant le commerce entre eux, notamment par la création d'une zone de libre-échange prévue pour 2015 (12).

Dans le même temps, la communauté a conclu des accords avec la Chine (signé le 4 novembre 2002), la Corée (signé le 29 novembre 2004), le Japon (signé le 14 avril 2008), l'Australie et la Nouvelle-

Zélande (signé le 27 février 2009) et l'Inde (signé le 13 août 2009). Elle compte également des accords de libre-échange avec la Chine et la Corée (13).

A l'heure actuelle, 42 membres de l'OMC, dont Singapour, ont adhéré à l'Accord plurilatéral sur les marchés publics et 22 autres ont le statut d'observateur au titre de l'Accord.

2.1 Accord Plurilatéral sur les Marchés Publics

C'est l'ordre juridique du conseil de l'OMC qui a adopté en décembre 1994 l'Accord Plurilatéral sur les Marchés Publics (AMP) (14). Deux directives européennes portant sur la coordination des procédures de passation des marchés en ont ainsi découlées en octobre 1997 et en février 1998 (15). Elles sont applicables à l'ouverture des marchés publics en Europe et se recoupent avec la loi type sur la passation des marchés de la CNUDCI (paragraphe 2.2 CNUDCI – Commission des Nations Unies pour le droit commercial international) (16).

L'AMP permet aux fournisseurs de bien et de service d'avoir accès, dans les mêmes conditions que les fournisseurs nationaux, aux marchés publics passés par les pouvoirs adjudicateurs des États qui en sont membres.

Il s'agit donc d'ouvrir les marchés publics à la concurrence internationale en régissant les lois, les réglementations et les procédures pour qu'elles deviennent plus transparentes entre les États membres. L'objectif principal est d'empêcher la protection des produits ou des fournisseurs nationaux et ainsi de réduire la discrimination à l'encontre des produits ou des fournisseurs étrangers.

Actuellement, on compte comme parties à l'Accord les 27 membres de l'Union Européenne ainsi que quinze autres pays. Les pays asiatiques y sont également représentés par Hong Kong, le Japon, la Corée du Sud, Singapour, le Taipei Chinois et la Chine.

Le comité des marchés publics se compose des Parties à l'Accord ainsi que d'autres membres, dits observateurs, tels que l'Inde ou encore l'Australie.

La participation à l'AMP est facultative, cependant, au vu des nombreux avantages qu'il représente, les membres de l'OMC sont de plus en plus nombreux à manifester un nouvel intérêt pour son accession.

Les membres de l'ASEAN ont été longtemps réticents à être trop légalistes dans leurs relations les uns avec les autres. La grande disparité au niveau économique des dix pays concernés, les préoccupations et les besoins juridiques de ces États rejoignent celles de la grande majorité des pays en voie de développement.

Cependant, avec l'expansion économique dans la région, la nécessité de développer une coopération économique et de favoriser le développement d'un cadre légal se sont avérés essentiels pour réglementer les activités économiques au sein de la communauté (5).

2.2 CNUDCI – Commission des Nations Unies pour le droit commercial international

Nous allons présenter le rôle de la CNUDCI dans l'élaboration de la loi type de passation des marchés publics, aujourd'hui utilisée dans les pays de l'ASEAN (17).

2.2.1 Définition

La commission des Nations Unies pour le droit commercial international (CNUDCI) est un organe subsidiaire de l'Assemblée générale des Nations Unies créée en 1996 [Résolution 2205 (XXI) du 17 décembre 1996] (18).

Si l'OMC traite des questions de politique commerciale, telles que la libéralisation des échanges, l'abolition des obstacles au commerce et les pratiques commerciales déloyales, ou d'autres questions similaires généralement liées au droit public, en revanche, la CNUDCI s'occupe des règles de droit applicables aux sujets de droit privé dans les opérations internationales et n'entre donc pas dans les questions relatives aux relations entre États.

La politique de la CNUDCI a pour principal objet d'empêcher les entités adjudicatrices d'exercer une discrimination en faveur de leurs entreprises nationales. La conception du droit international retenue par la commission inclut notamment le droit des marchés publics, qui dans bon nombre de pays, relève du droit administratif.

Actuellement, dans le commerce mondial, il n'y a pas de règles ayant un caractère juridique international, à l'exception des pays membres de l'AMP. Les transactions sont régies par la législation du pays de l'une ou de l'autre partie. L'absence de législation prévisible ou l'existence de lois obsolètes difficilement applicables à la pratique commerciale peuvent entraver le commerce international.

La CNUDCI « encourage » ainsi « l'harmonisation et l'unification progressives du droit commercial international » (18), c'est-à-dire « des lois, de la standardisation des pratiques commerciales », « de la coordination des activités des organisations qui s'occupent de questions analogues, du rassemblement et de la diffusion des informations sur le droit commercial international ». Elle identifie et recense les problèmes inhérents à la pratique du commerce international et élabore des solutions acceptables pour l'ensemble des États.

Ce sont les techniques juridiques nécessaires pour permettre de réduire les conflits de lois et les divergences qui résultent de la diversité des législations nationales.

Depuis sa création, la commission a notamment élaboré au sein de ses six groupes de travail nombre de conventions, de lois types, de guides juridiques, de guides législatifs, de règlements et d'aide-mémoires.

C'est elle qui a mis en place en 1994 la loi type sur la passation des marchés de biens, de travaux et de services, qui régit notamment la gestion du marché public pour les produits de santé tels que les vaccins. La plupart des pays se sont servis de cette loi type pour élaborer leurs réglementations sur la passation des marchés publics au début des années 90, dont certains pays de l'ASEAN.

2.2.2 Les pays membres de la CNUDCI

Initialement composée de vingt-neuf États membres, elle contient depuis 2004 soixante pays représentant l'ensemble des régions géographiques et les principaux systèmes juridiques et économiques du monde. Les régions sont au nombre de cinq et comprennent notamment l'Asie, dont quatre pays de l'ASEAN : la Malaisie, les Philippines, Singapour et la Thaïlande (19).

La Commission est composée de soixante membres élus par l'Assemblée Générale de l'ONU, pour un mandat de six ans. Sa composition se renouvelle par moitié tous les trois ans.

Les pays en voie de développement participent activement aux travaux de la commission. La CNUDCI vise à prendre en considération les intérêts de ces États en favorisant un large développement du commerce international. Une formation et une assistance technique dans le domaine du droit international sont notamment mises en œuvre pour ces pays avec une aide pour l'élaboration de nouvelles législations nationales.

2.2.3 La loi type sur la passation de marchés de biens, de travaux et de service

Une loi sur la passation des marchés de biens, de travaux et de services a été finalisée et adoptée par la commission de la CNUDCI le 5 juin 1994. Cette loi type définit un encadrement pour réglementer la passation des marchés publics. Elle a été remplacée par la loi du 1 juillet 2011 qui n'a modifié ni les principes, ni les principales procédures prévues en 1994 (11).

Il est notamment recommandé aux États d'incorporer ce texte législatif dans leurs droits nationaux. Le but est de moderniser et d'harmoniser les lois nationales lorsqu'il s'avère que les conditions locales varient d'un système à l'autre et qu'une uniformité est nécessaire. L'absence d'un cadre légal bien défini reste propice au développement de la corruption. Le texte régit et établit des procédures pour aider à la transparence du processus de passations des marchés afin de favoriser l'économie, l'efficacité et la concurrence dans la passation de marché, et ceci contribuant au développement économique.

La loi type décrit les différentes méthodes formalisées utilisées par les organismes publics pour passer des accords avec les entreprises :

- Appel d'offres ouvert,
- Appel d'offres restreint,
- Demande de prix,
- Demande de propositions sans négociation,
- Appel d'offres en deux étapes,
- Demande de propositions avec négociations consécutives,
- Négociations avec appel à la concurrence,
- Enchère électronique inversée,
- Sollicitation d'une source unique.

Chaque pays peut plus ou moins implémenter ces différentes méthodes dans leur réglementation locale.

Dans le secteur du vaccin, il y a deux types de marchés publics :

- L'achat direct par le gouvernement auprès d'un fabricant donné, qui va ensuite mettre les vaccins à disposition des hôpitaux, centres de santé, dispensaires, etc. Cela concerne soit les vaccins pour lesquels il n'existe qu'un seul fabricant ou alors tout cas particulier où le ministère de la santé a besoin de négocier l'achat directement avec le fabricant. Cela peut concerner par exemple un besoin d'un vaccin particulier non enregistré dans le pays pour faire face à une épidémie.
- L'appel d'offres, la procédure souvent utilisée par défaut, où le pouvoir adjudicateur choisit l'attributaire, sans négociation, sur la base de critères objectifs préalablement portés à la connaissance des candidats. Elle est dite ouverte lorsque tout opérateur économique peut remettre une offre (20).

Selon les États, la procédure d'appel d'offres est rendue obligatoire si le seuil cumulé des dépenses de la transaction dépasse un certain montant. Par exemple, dans le cadre de loi en Malaisie, celui-ci est défini à 54 000 dollars US (21). Cette procédure permet directement à un commanditaire de faire le choix de l'entreprise la plus à même de réaliser une prestation ou un service, l'objectif étant de les mettre directement en concurrence. Lorsque l'appel d'offres est dit restreint, seuls les opérateurs économiques qui y ont été autorisés, après une procédure de sélection, sont en mesure de remettre des offres.

Un guide pour l'incorporation de cette loi est mis à disposition des États et fournit des informations générales et des explications pour aider les gouvernements et les législateurs nationaux à se servir du texte.

3. Le marché public du vaccin dans les pays de l'ASEAN

Le marché public concerne essentiellement les vaccins qui sont inscrits dans le programme national de vaccination du pays (paragraphe II-A-1. Les Programmes Nationaux de Vaccinations en ASEAN). Il s'agit de vaccins fondamentaux pour lesquels le gouvernement et les pouvoirs publics vont financer entièrement l'ensemble de ces produits afin de donner un accès gratuit à sa population (21).

Lorsqu'un gouvernement ou une autre entité publique tels qu'un hôpital, un centre de santé ou un dispensaire veulent s'approvisionner, ils vont se conformer aux règles applicables au droit des marchés publics. Une exception est à noter, car au Vietnam, le marché privé est approvisionné par des entités publiques. Les patients viennent se faire vacciner dans les centres publics tels que les hôpitaux mais payent l'achat du produit et l'acte médical.

Le marché privé va concerner la totalité des vaccins enregistrés auprès du ministère de la santé. Cependant, seuls les patients qui souhaitent acheter ces vaccins vont y avoir accès. Les fabricants négocient par achats directs avec les structures privés (centres de santé privés, pharmacies,

médecins, etc.) selon le fonctionnement du système de santé national. Le fabricant approvisionne le distributeur, auprès duquel la structure privée passe sa commande. Celle-ci facture ensuite le médicament aux patients.

Plus le pays est riche, et moins les marchés privés et publics se distinguent. Ainsi, dans les pays de l'ASEAN, l'écart entre les deux types de marchés restent important. Il existe également des systèmes mixtes pour lesquels des institutions vont mettre à disposition de leurs salariés un ensemble de vaccins supplémentaires de ceux fournis par le gouvernement. Par exemple, la société nationale du pétrole en Malaisie finance un certains nombres de vaccins pour leur salarié (22). Ce système est appelé le Tiers Payant, pour lequel une organisation autre que le patient ou le prestataire de soins de santé est impliquée dans le financement de services de santé personnels.

3.1 Etat des lieux du marché public dans la région de l'ASEAN

Les marchés publics constituent l'un des principaux postes de dépenses des gouvernements des pays en développement tels que ceux de l'ASEAN (Tableau 1). Une amélioration dans le système de passation des marchés publics peut avoir un effet direct et bénéfique sur la situation économique de ces pays. Cependant, le marché public des vaccins reste plus ou moins important selon les pays de la zone.

<i>Pays</i>	<i>Moyenne des achats annuels sous le budget national et local (\$)</i>	<i>Moyenne des achats annuels par les entreprises d'état (\$)</i>	<i>moyenne des achats annuels en vertu de l'aide publique au développement (\$)</i>
Cambodge	200 à 500 millions	10 à 100 millions	200 à 500 millions
Indonésie	> 1 milliards	10 à 100 millions	100 à 200 millions
Thaïlande	> 1 milliards	> 1 milliards	> 1 milliards
Philippines	10 à 100 millions	10 à 100 millions	10 à 100 millions
Malaisie	> 1 milliards	100 à 200 millions	100 à 200 millions
Laos	100 à 200 millions	100 à 200 millions	> 200 millions

Tableau 1 : Taille du marché public dans certains pays de l'ASEAN (23)

En ASEAN, l'étude de la réglementation des marchés publics reste assez sommaire. Une première analyse avait été réalisée en 2006 par l'*Organisation for Economic Co-Operation and Development* (OECD) (23) et mettait en évidence les défaillances dans les réglementations de chacun des pays de l'Asie-Pacifique en matière de corruption.

Une conférence a eu lieu en août 2010 en Malaisie (24) pour étudier les questions relatives à la situation actuelle en matière de réglementation des marchés publics dans les pays de l'ASEAN.

Au vu d'importants risques de corruption existants en Asie, les pays de l'ASEAN ont réalisé de nombreuses démarches pour réformer leur système de lois. A l'aide de l'OECD, ils ont pu identifier les points faibles existants au sein de leurs réglementations.

A la suite, la plupart d'entre eux ont défini un organisme centralisé pour harmoniser le développement d'une politique d'approvisionnement pour leur pays. Singapour, la Thaïlande, les

Philippines, l'Indonésie et le Vietnam ont commencé à mettre en place un cadre réglementaire plus compréhensif avec l'objectif qu'il soit largement applicable.

La Thaïlande, le Cambodge et la Malaisie se sont notamment appuyés sur la loi type de passation des marchés de la CNUDCI pour reformer ou implémenter leurs lois.

Malgré l'établissement de réglementations, d'un renforcement de leurs institutions de régulation, d'une standardisation de leurs pratiques et procédures, un grand nombre des pays de l'ASEAN ont encore des cadres de lois des marchés publics rudimentaires. Ainsi, la plupart ont encore des politiques de dépenses et des procédures trop souvent dispersées dans plusieurs actes (décrets et arrêtés) insuffisamment contraignants.

Les conflits entre les législations rendent parfois ces cadres vulnérables et/ou ambiguës. A l'exception de la Thaïlande et des Philippines, la réglementation n'encadre pas l'ensemble du processus mais couvre uniquement certaines étapes de la passation des marchés.

En Thaïlande et en Indonésie, il existe des réglementations différentes au niveau local et national. Si la passation des marchés est orchestrée par une entité locale / régionale ou nationale, l'une ou l'autre des réglementations s'appliquent. Seul les Philippines suivent un modèle où les lois sont homogènes pour toutes les entités administratives.

3.2 Les différents systèmes de passation des marchés

Il existe différents systèmes de passation des marchés (25). A l'origine, l'approvisionnement du secteur public en médicaments était presque toujours dirigé par un organisme centralisé qui avait en charge la totalité de la gestion de la passation des marchés et de la logistique.

Cependant, le fonctionnement de chaque état est spécifique, ce qui a incité de nombreux pays à développer d'autres modèles.

3.2.1 Modèle traditionnel avec une gestion centrale

La passation et la distribution sont gérées entièrement par un organisme public central qui fait partie du Ministère de la Santé. Cela n'exclut pas une éventuelle sous-traitance de certaines étapes de l'approvisionnement telles que le transport. Un système de passation des marchés centralisée a l'avantage d'abaisser le coût des produits. L'achat en gros permet en effet de réduire les prix des produits tout en favorisant la concurrence.

3.2.2 Modèle de l'organisme autonome chargé des approvisionnements

Un organisme autonome placé sous l'autorité de l'Etat ou par une entreprise privé sous contrat dirige la passation du marché et l'approvisionnement auprès d'un magasin central.

3.2.3 Modèle de la passation des marchés décentralisée

Ce sont les établissements régionaux ou locaux qui vont passer commandes auprès des fournisseurs, lesquels livreront directement l'organisme chargé des achats. A noter que dans ce système, la passation des marchés peut être gérée au niveau local, régional ou central.

Lorsque l'emprunteur est un hôpital, un centre de santé, un dispensaire ou une pharmacie publique ou privée, le système décentralisé est apprécié car il permet de mieux contrôler le processus de passation des marchés en optimisant la gestion de petites quantités pour répondre à des besoins spécifiques.

L'ensemble des systèmes de passation des marchés publics en ASEAN utilise un modèle de fonctionnement décentralisé. Chaque pays a développé son propre mode de fonctionnement selon le cadre légal national.

3.2.4 Modèle du distributeur général

Un organisme au niveau local, régional ou central est responsable du lancement des appels d'offres et de l'attribution des marchés des produits pharmaceutiques aux différents fournisseurs sélectionnés.

Un deuxième processus d'appel d'offres dissocié est passé avec un distributeur unique à qui sera confié la gestion d'une partie ou de la totalité de la logistique.

3.2.5 Modèle du système d'approvisionnement privé

Le système d'approvisionnement en produits pharmaceutiques est laissé à la garde d'organismes privés, tels que des associations à but non lucratifs ou à des organisations gouvernementales (ONG) telles que l'UNICEF.

Pour certaines catégories de patients, les pouvoirs publics peuvent également prendre financièrement en charge les soins dispensés par des prestataires de services.

En ASEAN, des appels d'offres gérés par l'UNICEF sont nombreux dans certains pays, tels que le Cambodge, le Laos et le Myanmar. En Indonésie et au Vietnam, ce sont des systèmes mixtes où certains vaccins sont encore entièrement subventionnés et approvisionnés par l'UNICEF.

3.3 Exemples de deux réglementations des marchés publics en ASEAN

3.3.1 Un système développé de l'ASEAN : la Thaïlande

La principale législation en vigueur concernant la passation des marchés publics en Thaïlande est le règlement de l'Office du Premier Ministre sur les marchés 1992 – Regulation of the Office of the Prime Minister on Procurement – ROPMP, n°6, 2002 (ROPMP) (26).

Cependant, elle ne s'applique pas aux entreprises d'États et aux organismes publics locaux. La passation de marchés par les agences gouvernementales locales est ainsi régie par les règlements du ministère de l'Intérieur sur les marchés de l'administration provinciale, dont les principes clés sont similaires à ceux du ROPMP.

Les entreprises d'État fixent quant à elles leurs propres règles régissant les marchés. Les infractions relatives à la soumission d'appels d'offres aux agences gouvernementales imposent des sanctions pénales pour veiller à la mise en place d'appels d'offres équitables.

La Thaïlande envisage la refonte de son cadre de passation des marchés et la rédaction d'un règlement sur les marchés au niveau de l'exécutif. En effet, malgré une réglementation bien définie, certains aspects méritent de continuer la réforme de la législation des marchés publics. L'adoption d'éléments constitutifs de ce cadre au niveau parlementaire doit également être examinée. Une fois ce cadre mis en place, il sera nécessaire d'envisager une formation approfondie du personnel impliqué dans les procédures de passation des marchés.

3.3.2 Un système en développement en ASEAN : le Cambodge

Suite à un rapport de l'OCDE, de nombreuses défaillances ont été relevées en 2006, pointant les risques importants de corruption dans le système actuel. Le Cambodge n'avait pas mis en place de cadre juridique clair et complet (27).

Le gouvernement Cambodgien a donc adopté le 3 janvier 2012 un projet de loi sur les marchés publics, visant à assurer que toutes les dépenses de l'État soient réalisées de manière appropriée et transparente (28). La loi couvre l'ensemble des marchés publics, à l'exception des marchés pouvant affecter la confidentialité de la défense nationale et de la sécurité publique.

Une fois que la loi sera promulguée, le pays se devra de renforcer les capacités de l'autorité de contrôle et également de prendre les mesures nécessaires pour offrir une formation approfondie au personnel impliqué dans les procédures de passation des marchés.

C. Pourquoi la mise en place d'un marché public dans les pays de l'ASEAN ?

Comme défini précédemment, le marché public est un système qui vise à encadrer la passation de marchés entre un pouvoir adjudicateur et une entité publique ou privée. Nous allons expliquer pourquoi la mise en place d'un marché public s'avère nécessaire dans les pays de l'Asie du Sud Est.

1. Difficultés et Particularités du marché des vaccins et ses conséquences pour les pays émergents

Un vaccin est une préparation antigénique qui a pour but d'induire, chez la personne que l'on vaccine, une réponse immunitaire spécifique d'un agent pathogène capable de la protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences.

Ce paragraphe présente les spécificités de ce médicament, le vaccin, et explique comment ses particularités sont à l'origine de la structure actuelle du marché mondial des vaccins et de l'existence d'un marché public au sein des pays de l'ASEAN (29).

1.1 Le vaccin : un médicament complexe

Nous allons décrire la recherche et le développement d'un nouveau vaccin et ses différentes étapes de production (30).

1.1.1 La recherche et de développement d'un nouveau vaccin

La recherche et le développement de nouveaux médicaments comprennent pour une entreprise pharmaceutique de longues étapes coûteuses (Figure 3) estimées entre 135 et 350 millions de dollars (Tableau 2) pour aboutir à un nouveau vaccin. Le risque d'échec des candidats vaccins est particulièrement élevé ; seulement un quart d'entre eux qui ont fait l'objet d'essais cliniques parviennent sur le marché.

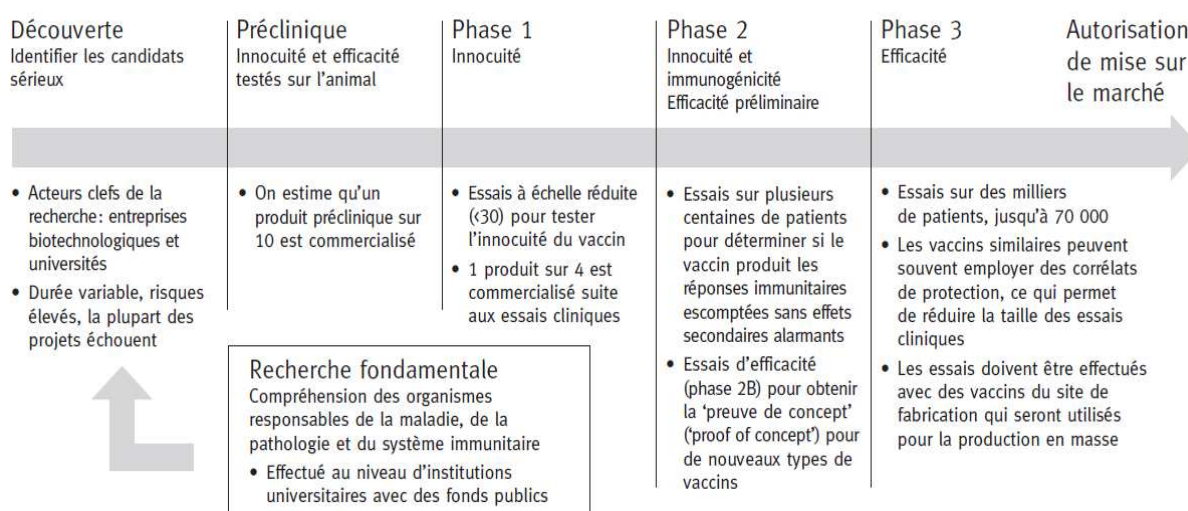


Figure 3 : les différentes étapes de la recherche et du développement en matière de vaccins (30)

Ce sont principalement les multinationales européennes et américaines qui entreprennent les dernières étapes du développement d'un nouveau vaccin. La recherche fondamentale est aujourd'hui principalement financée par les universités et les laboratoires publics.

Grâce à leurs importants moyens financiers, leurs expériences et leurs expertises techniques dans le processus du développement, ces multinationales sont à l'origine de la plupart des innovations en matière de vaccins. Aujourd'hui, peu d'entreprises pharmaceutiques ou de producteurs locaux ont les capacités de développer un vaccin innovant sur le marché.

Le tableau 2 donne une estimation des coûts de R&D pour chacune des étapes du développement d'un vaccin. Ainsi, les entreprises pharmaceutiques amortissent ces coûts de recherche et développement qui ont été engagés pour obtenir un retour sur investissement maximal.

Étape	Découverte ⁴¹ & préclinique	Phases 1 & 2	Phase 3	Autorisation de mise sur le marché	Total
Coût	5 - 15	4 - 10	50 - 120	2 - 3	60 - 145
Chance de réussite	40%	33%	75%	N/A	10%
Coût ajusté, tenant compte des risques					135-350

Tableau 2 : Coûts estimés de la recherche et du développement (en millions de dollars) (30)

Les multinationales se concentrent principalement sur les pays riches où le marché fonctionne avec de petits volumes associés à des prix élevés. Cela explique que la plupart des présentations et des prix disponibles ne sont pas adaptés aux pays en développement et à faibles revenus. Cependant, de plus en plus d'entreprises commencent à s'orienter vers les pays émergents car ils deviennent des marchés intéressants.

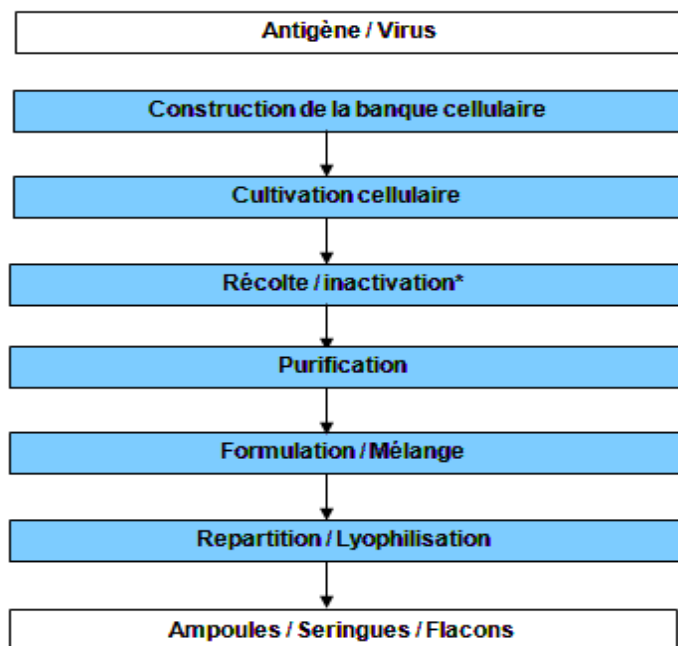
1.1.2 Production d'un vaccin

Les vaccins sont des produits biologiques obtenus à partir d'organismes vivants. La fabrication d'un vaccin est un processus complexe (Figure 4) qui exige des techniques de pointe, le respect des protocoles de production et un strict contrôle de la qualité. Les contrôles effectués sur le produit sont beaucoup plus importants que ceux exigés pour un autre produit pharmaceutique.

La première partie de la fabrication est biologique et biochimique. Elle délivre l'antigène concentré et purifié : c'est la valence antigénique, appelée également le principe actif des vaccins. Il peut contenir les germes entiers ou alors être constitué de fragments antigéniques ou de sous-unités vaccinales qui induiront les anticorps protecteurs (ex : protéines de l'anatoxine tétanique ou diphtérique, particules membranaires, polysides des pneumocoques, etc.). On classe ainsi les vaccins en deux catégories :

- les vaccins vivants atténués pour lequel l'antigène est vivant mais atténués pour induire une infection asymptomatique ou à peine apparente ;
- Les vaccins inactivés pour lequel l'antigène est inerte, c'est-à-dire dépourvu de tout pouvoir infectieux.

La seconde partie de la fabrication est plus proprement pharmaceutique. Il s'agit d'ajouter l'ensemble des diluants, des stabilisants et des adjuvants selon la formulation finale souhaitée, parfois de mélanger les antigènes entre eux pour former des combinaisons vaccinales, pour obtenir une dose stabilisée, standardisée, stérile dans son contenu final, conditionnée et prête à l'emploi.



* Dans le cas des vaccins inactivés

Figure 4 : Les différentes étapes de production d'un vaccin

De nombreux paramètres sont très spécifiques au vaccin car ils sont liés à son origine biologique. La substance active de départ étant à la fois fragile et complexe, le système de production doit être parfaitement maîtrisé. Les cycles de production sont particulièrement longs et difficiles à coordonner lorsqu'on souhaite obtenir des combinaisons vaccinales. La production d'un seul lot de vaccin peut nécessiter jusqu'à 22 mois de production.

Par ailleurs, les vaccins ont une durée de conservation très limitée et les faibles quantités obtenues à la fin du procédé rendent la gestion des stocks difficile. Les conditions de conservation sont comprises entre +2°C et +8°C, ce qui impose aux fabricants la mise en place et la maîtrise d'une chaîne du froid tout au long du processus d'approvisionnement.

Au vu des faibles capacités de production et la difficulté d'approvisionnement, le temps entre la définition d'un besoin spécifique d'un pays et la fabrication d'un lot de vaccin sont des paramètres difficiles à prévoir. Le risque de rupture de stock est relativement important et la prévision et la gestion du marché sont difficiles à anticiper pour les fournisseurs et les acheteurs.

Les coûts de production d'un vaccin englobent le coût des composants du médicament et du conditionnement, les tests de qualité et les frais fixes du site de fabrication et d'équipement.

1.2 Les fabricants de vaccins

Nous allons développer au sein de ce paragraphe quelles sont les différentes catégories de fabricants de vaccins et comment chacun s'inscrit dans le marché mondial des vaccins (31).

1.2.1 Les industries pharmaceutiques locales et internationales

Aujourd'hui, un pays est en mesure de s'approvisionner en vaccins selon trois moyens (Figure 5). Il peut se procurer des produits via les agences des Nations Unies, il peut importer des vaccins auprès des fabricants ou il peut choisir de s'approvisionner directement auprès de ses producteurs locaux (4).

Chaque pays doit avoir une autorité compétente pour évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des vaccins à importer et ceux produits localement afin qu'ils respectent les normes internationales en vigueur.

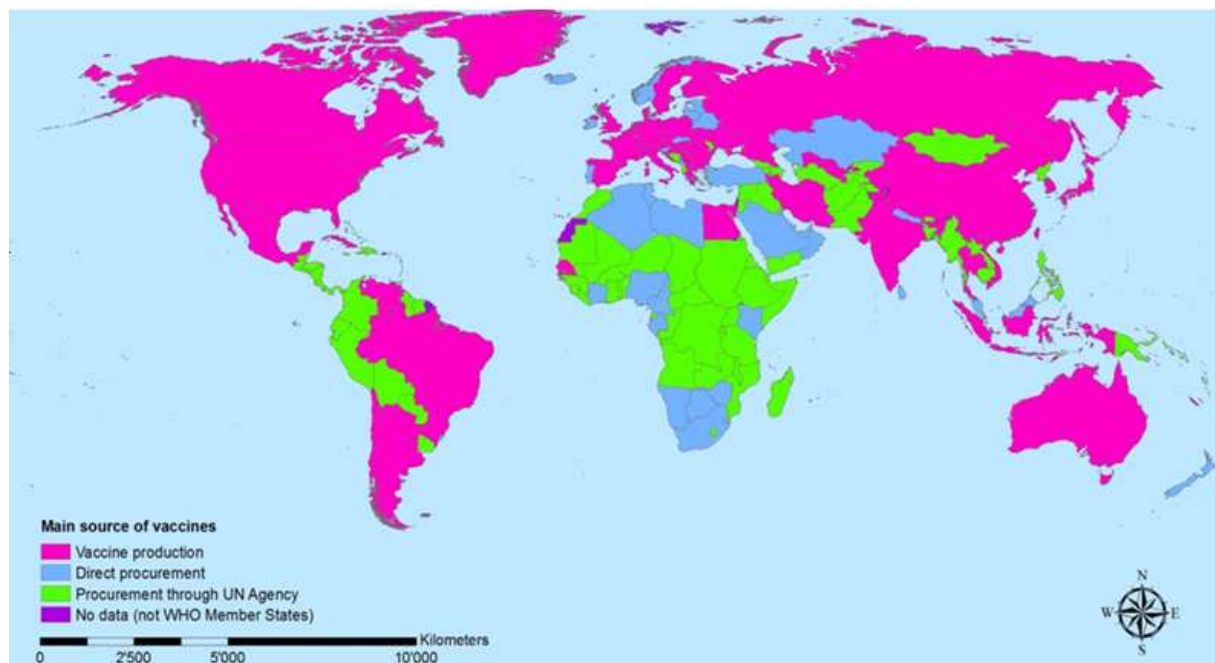


Figure 5 : Etat des lieux de la production et de l'approvisionnement des vaccins dans le monde (4)

L'OMS a défini cinq catégories de producteurs (Tableau 3) : les multinationales américaines, les multinationales européennes, les producteurs locaux dans les pays industrialisés, ceux des pays émergents et ceux des pays à revenus faibles et moyens.

Actuellement, l'OMS a dénombré 146 fabricants de vaccins. Parmi eux, un faible nombre produit des vaccins d'une qualité suffisante pour garantir une utilisation sûre et fiable tout en respectant les normes de fabrication et d'exportation des vaccins (32).

	Multinationales US	Multinationales Européennes	Producteurs locaux dans les pays industrialisés	Fournisseurs de pays émergents	Producteurs locaux des PED
Gamme de produits	Etroite	Elevée	Faible	Etroite – Modéré	Etroite
Type de vaccins produits	Vaccins pour adultes et pédiatriques améliorés	Tous les types (vaccins PEV de base, pédiatriques améliorés, adultes et voyageurs)	Vaccins PEV de base et/ou pédiatriques améliorés (hépatite B)	Vaccins PEV de base et/ou pédiatriques améliorés (hépatite B)	Vaccins PEV de base et pédiatriques améliorés
Echelle de fabrication de vaccins	Faible	Elevée	Modérée – Elevée	Modéré – Elevée	Faible – Elevée
Principaux clients	Hauts revenus	Tous les segments d'acheteurs (marchés du secteur public des pays à revenus élevés et pays en développement)	Essentiellement pour le marché local : certaines ventes à des pays à revenus faibles ou moyens	Marché national et autres acheteurs à revenus modestes	Marché national (surtout programme national de vaccination)
Activités R&D	Essentiellement pays à revenus élevés	Elevées	Faibles	Faibles – Modérées	Faibles
Producteurs	Merck, Wyeth	Sanofi-Pasteur (Autorisation) GSK (Autorisation) Chiron (Autorisation)	Statens Serum Institute (SSI) Danemark Powderject / RU CSL/Australie	SII (India) Biofarma (Indonesia) Green Cross (Rep. Korea)	Propres producteurs locaux : Chine, Egypte, Mexico, Vietnam, Thaïlande

*PEV : plan élargi de vaccination

Tableau 3 : Le marché des producteurs de vaccins, d'après (32)

En 2010, on pouvait noter l'existence de 44 pays possédant des fabricants de vaccins. Parmi ces pays, 15 seulement assurent aujourd'hui 95 % de la production mondiale de vaccins. La figure 6 indique la répartition en 2003 et 2004 des producteurs majeurs de vaccins selon les pays :

- Pour les pays développés : Belgique, Canada, Corée du Sud, Danemark, États-Unis, France, Italie, Japon et Russie ;
- Pour les pays en développement : Brésil, Chine, Egypte, Inde, Indonésie, Mexique, République de Corée, Thaïlande et Vietnam.

Les pays détenteurs de fabricants de vaccins restent identiques aujourd'hui au vu des difficultés pour produire des vaccins.

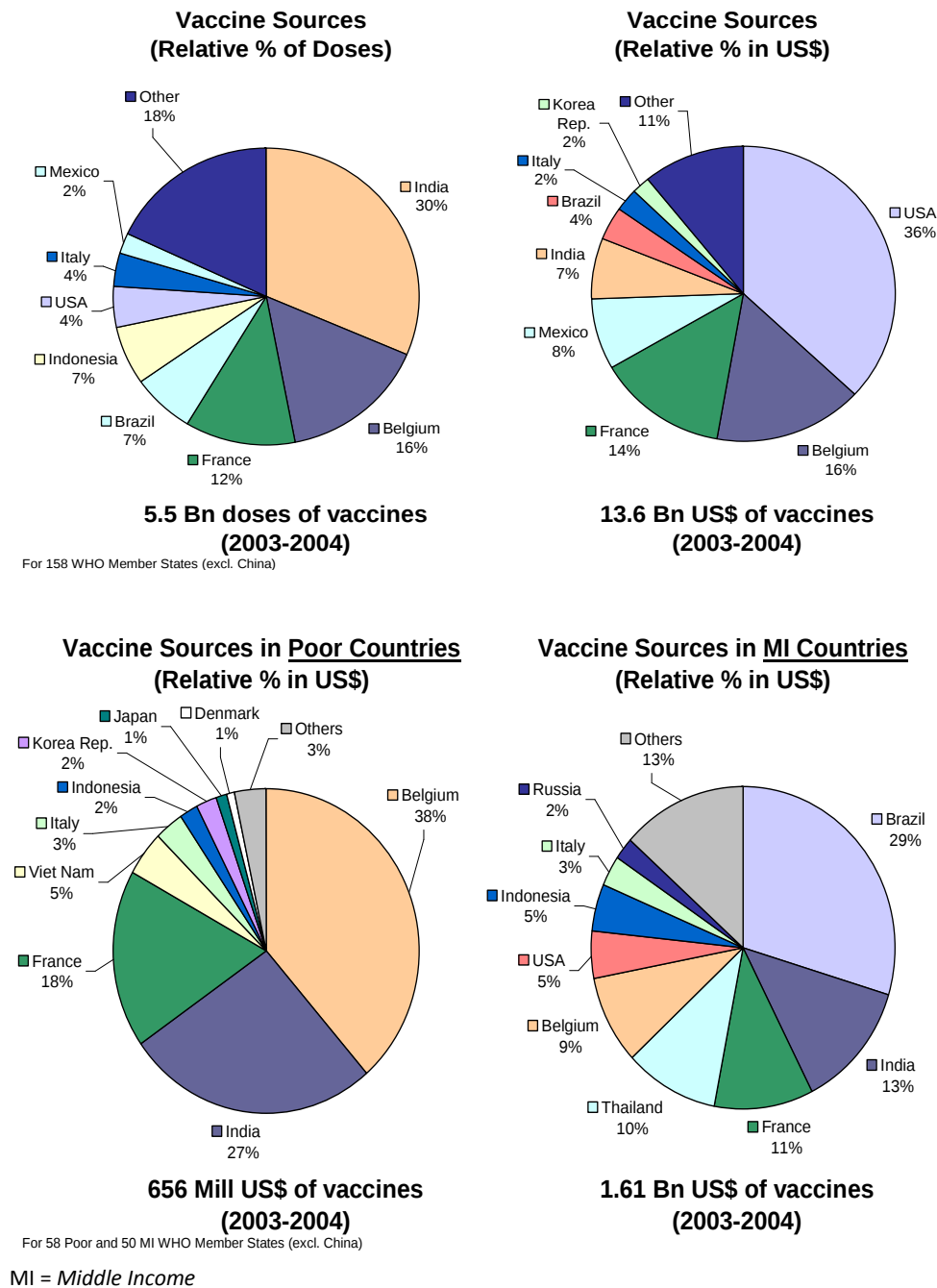


Figure 6 : Sources de la production mondiale des vaccins en 2003-2004 selon l'OMS (4)

Parmi ces pays producteurs de vaccins, la plupart d'entre eux proviennent des pays développés. Les producteurs locaux des pays en développement se limitent généralement aux vaccins nécessaires dans les programmes nationaux de vaccination. Ce sont des vaccins plus anciens et moins complexes, appelés vaccins basiques, pour lesquels les fabricants locaux pratiquent une production de forts volumes avec de faibles marges. Ces vaccins sont généralement ceux contenus dans le programme élargi de vaccination de l'OMS (ex : vaccins contre l'hépatite B, la rougeole, le pneumocoque, l'association diphtérie-tétanos-polyomyélite, vaccin contre l'*Haemophilus influenzae b*, ...).

Ce sont surtout les fabricants Indiens qui ont connu une expansion rapide ces dernières années et qui fournissent aujourd'hui à l'UNICEF un pourcentage considérable des vaccins essentiels.

L'organisation achète 40 % du volume total des doses de vaccins produites, principalement des vaccins du programme élargi de vaccination (paragraphe II-A.2. Programme Elargi de Vaccination de l'OMS), ce qui représente seulement 5 % du marché.

Certains fabricants des pays émergents ont commencé à exporter leurs vaccins et à les vendre dans d'autres pays en développement, comme l'entreprise Indonésienne du secteur public Biofarma.

Ces nouveaux fabricants des pays émergents, poussés par les organisations internationales, restent encore très en retard en matière de technologie, de savoir-faire et de connaissances réglementaires par rapport aux firmes multinationales qui dominent le marché.

Aujourd'hui, la tendance internationale est à la fusion des différents fabricants de vaccins. En effet, la difficulté de fabrication et la demande mondiale qui augmente imposent de produire en grandes quantités. Les compagnies se rassemblent donc pour satisfaire aux besoins de tous les pays tout en restant rentables et en continuant à respecter les normes internationales. Les difficultés de production et de R&D sont les raisons expliquant pourquoi le nombre de fabricants est aussi limité.

1.2.2 Conclusion

Les difficultés liées au développement et à la production expliquent pourquoi, associées à d'autres obstacles pour l'entrée de nouveaux fabricants, le marché des vaccins est généralement caractérisé par un nombre limité de concurrents, en particulier pour les produits innovants et les nouveaux vaccins.

Ainsi, les nouveaux vaccins innovants, nécessitant des techniques de pointes, continuent d'être produits par une poignée d'entreprises pharmaceutiques multinationales qui leur permettent d'imposer des prix élevés. Aujourd'hui, « seulement cinq entreprises se partagent les revenus au niveau mondial : GSK, Merck, Novartis, Sanofi et Whyeth/Pfizer » (30), représentant environ 85% des ventes mondiales en 2008. Ces compagnies acceptent de fournir des nouveaux vaccins aux organismes donateurs à des prix réduits pour une utilisation dans les pays les plus pauvres, et mettent également en œuvre une politique de prix différenciés pour les pays en voie de développement. Cependant, ces prix cassés restent toujours plus élevés que ceux qui pourraient être obtenus par une libre concurrence.

La difficulté d'accéder aux informations adéquates pour les acheteurs (capacités d'approvisionnement, prix, etc.) et pour les fabricants (prévisions de la demande, caractéristiques des produits désirés, etc.) crée des incertitudes et des risques dans le processus décisionnel. La demande n'est pas seulement dictée par les besoins de santé publique mais aussi par la demande des pays, les disponibilités des financements publics et le rôle des organismes donateurs, rendant les prévisions du marché difficiles.

Un autre facteur rentre en compte : la plupart des vaccins ont été développés initialement pour répondre à la demande des pays développés. En conséquence, beaucoup de vaccins ne sont pas optimisés pour satisfaire les besoins des pays en développement (conditionnement, prix, nombre de valences, etc.). Ces éléments imposent des années et des coûts d'investissements supplémentaires.

Au-delà du prix, l'introduction d'un nouveau vaccin dans un pays prend généralement plus d'une décennie et demande au pays d'investir des moyens financiers conséquents. La mise en place d'une chaîne de distribution adéquate du médicament, le développement de présentations adaptées, la formation du personnel et l'évolution des mentalités sont les principaux facteurs explicatifs.

Ainsi, le marché du vaccin révèle d'importantes défaillances pour les pays à revenus faibles et moyens. Les coûts importants de R&D et de production ainsi que la complexité du système d'approvisionnement rendent difficiles le développement de nouveaux fabricants de vaccins. La faible concurrence engendre des prix importants, largement majorés par les cinq multinationales pour qu'elles bénéficient d'une marge intéressante.

Même si les entreprises pratiquent des prix différenciés avec une segmentation selon le revenu national, l'introduction et l'achat de nouveaux vaccins restent difficilement abordables aux pays en voie de développement et à faibles revenus.

2. Les pays membres de l'ASEAN : des pays en voie de développement

Après avoir expliqué comment le marché mondial des vaccins était organisé et quelles étaient les difficultés pour produire et introduire un nouveau vaccin, nous allons maintenant présenter les différents pays de la zone, à travers leurs particularités économiques, géopolitiques et démographiques. Cette analyse va nous permettre de comprendre pourquoi un marché public des vaccins est nécessaire dans les pays de l'Asie du Sud Est (12).

Le tableau 4 présente quelques indicateurs démographiques et épidémiologiques des différents pays de l'ASEAN.

2.1 Des divergences géopolitiques marquées

Géographiquement, la situation de l'ensemble des pays est très diverses entre une superficie allant de 697 km² pour Singapour jusqu'à une superficie de 890 000 km² pour l'Indonésie. La comparaison du nombre d'habitants nous montre également de grandes disparités : la population de Brunei représente seulement 1/600^e de celle de l'Indonésie.



Figure 7 : Les dix pays de l'Asie du Sud Est (33)

Les systèmes politiques de chacun des pays s'opposent (Tableau 5) entre un régime autoritaire à Singapour, un présidentielisme à l'américaine aux Philippines, une monarchie constitutionnelle en Thaïlande, une république centralisatrice et militarisée en Indonésie ou encore une république socialiste au Vietnam.

Les régimes communistes pratiqués par le Vietnam et le Laos se confrontent directement aux opinions anti-communistes affirmées par la Thaïlande, Singapour ou les Philippines. Pour rappel, c'est eux qui avaient décidé quelques décennies plus tôt de créer la communauté de l'ASEAN pour lutter contre la propagation de la Guerre Froide auprès de leur trois pays voisins Indochinois.

D'un point de vue idéologique et religieux (Tableau 5), les contrastes sont également présents entre l'Indonésie, la Malaisie et Brunei influencés par l'islam et les Philippines, plutôt marqués par le christianisme. Quant aux autres pays, la civilisation Thaïlandaise a été inspirée par le modèle indien et rejoint le Vietnam, le Laos, le Myanmar et le Cambodge où le bouddhisme est dominant. A noter également que les pays colonisateurs ont participé à renforcer les divergences régionales.

Pays	Singapour	Malaisie	Thaïlande	Philippines	Indonésie	Vietnam	Cambodge	Laos	Myanmar	Brunei
Date entrée ASEAN	8/08/1987	8/08/1987	8/08/1987	8/08/1987	8/08/1987	28/07/1995	30/04/1999	23/07/1997	23/07/1997	6/01/1984
Population (habitants) – estimation juillet 2012 (34)	5 353 494	29 179 952	67 091 089	103 775 002	248 216 193	91 519 289	14 952 665	6 586 266	54 584 650	408 786
Taux alphabétisation des adultes 2005-2010 (%) (35)	95	92	94	95	92	93	78	73	92	95
Quotient de mortalité infantile (‰) (36)	3	6	14	33	39	24	88	59	71	7
Indice de développement humain – IDH (rang mondial) (37)	26	61	103	112	124	128	139	138	149	33
Espérance de vie à la naissance (années) (37)	81.1	74.2	74.1	68.7	69.4	75.2	63.1	67.5	65.2	78
Indice de pauvreté humaine (rang mondial) (37)	26	61	103	112	124	128	139	138	149	33
Dépenses totales consacrées à la santé par habitant (\$) (36)	2086	677	345	136	99	213	119	86	23	1486

Tableau 4 : Indicateurs démographiques et épidémiologiques des pays membres de l'ASEAN, d'après (34-37)

Pays	Type de régime gouvernemental	Religion dominante
Brunei	Sultanat constitutionnel	Islam
Cambodge	Monarchie constitutionnelle	Bouddhisme
Indonésie	République démocratique	Islam
Laos	Communiste	Bouddhisme
Malaisie	Démocratie constitutionnelle	Islam
Myanmar	Junte militaire	Bouddhisme
Philippines	Démocratie	Christianisme
Singapour	République parlementaire	Bouddhisme
Thaïlande	Monarchie constitutionnelle	Bouddhisme
Vietnam	Communisme	Bouddhisme

Tableau 5 : Les régimes politiques et religieux des dix pays de l'ASEAN (38)

Cette diversité semble expliquer en partie leurs divergences de point de vue dans la construction et la conduite de l'ASEAN, et encourage ce sentiment d'une communauté qui stage dans ses démarches politico-économiques.

Malgré tout, un facteur historique les rassemble : à l'exception de la Thaïlande, l'ensemble des pays de l'ASEAN ont obtenu leur indépendance récemment. Ils construisent ainsi chacun leur identité et font faces aux différentes résistances communautaires, aux menaces d'une autorité dirigeante, à l'absence d'homogénéité de la population et de sentiment national. Aujourd'hui, c'est bien autour de la fédération de l'ASEAN en 1967 que les pays ont commencé à tisser leur lien.

2.2 Les différents niveaux économiques des pays de l'ASEAN

Economiquement, les pays de l'ASEAN se définissent comme des pays en voie de développement (PED). Ainsi, la majorité de ces pays dépendent du secteur agricole et de la production des textiles, à l'exception de Singapour ou encore de Brunei qui dépend de ses nombreuses ressources pétrolières.

Les économies de ces pays restent relativement vulnérables aux diverses fluctuations externes et sont très dépendantes des investissements étrangers. La nécessité de diversifier les industries de l'Asie du Sud Est et de renforcer parallèlement le commerce extérieur reste une étape essentielle pour la zone.

La différence entre les niveaux de développement économiques des pays membres est réellement saisissante. Pour exemple, en 2009, le revenu national brut par habitant à Singapour était de 59380 dollars US par an alors que celui de la Birmanie était de 1950 dollars US (36).

De plus, la Thaïlande et Singapour pratiquent une économie libérale depuis longtemps alors que les trois anciens pays de l'Indochine ont commencé à mettre en œuvre leur ouverture économique depuis seulement une vingtaine d'années.

Pays	PIB (PPA*) – rang (2011)	Revenu national brut par habitant (\$)
Myanmar	152	1950
Cambodge	147	2230
Laos	143	2580
Vietnam	138	3250
Indonésie	106	4500
Philippines	121	4140
Thaïlande	87	8360
Malaisie	65	15650
Singapour	15	59380
Brunei	26	50180

* Produit intérieur brut annuel par habitant en parité de pouvoir d'achat

Tableau 6 : Le Produit Intérieur Brut Annuel par Habitant (PIB) et le Revenu National Brut par habitant (RNB) des pays de l'ASEAN en 2011, d'après (36)

Ainsi, le deuxième objectif de la création de l'ASEAN a été purement économique, pour permettre de réduire les disparités socio-économiques entre l'ensemble des pays membres. Son objectif : créer une région économique stable, prospère et compétitive où l'ensemble des marchandises, services, capitaux et investissement puissent circuler librement. Cette communauté économique (*ASEAN Economic Community* – AEC) était prévue pour 2020 et a été récemment avancée à 2015. Les mesures suivantes avaient alors été mises en place (39) :

- Création d'une zone de libre échange – *ASEAN Free Trade Area* – lancée en 1992 ;
- L'échange de compétences en termes de ressources humaines ;
- L'intégration régionale et l'harmonisation des réglementations des dix pays dans onze secteurs prioritaires pour 2010, dont les produits de santé ;
- Le renforcement des mécanismes institutionnels de l'ASEAN.

2.3 Conclusion

Dans les pays de l'Asie du Sud Est, les niveaux de vie sont très différents. A l'image des indicateurs démographiques du tableau 4, Singapour, la Malaisie, la Thaïlande et les Philippines, pays fondateurs de l'ASEAN, s'avèrent être les pays meneurs de la zone. Brunei, quant à lui, est un pays où le développement économique est relativement prospère grâce à son commerce pétrolier.

Les pays de l'ex-Indochine, le Myanmar, le Cambodge et le Laos présentent des profils démographiques similaires, avec notamment des indices de mortalité infantile et de pauvreté élevés. Selon la définition de l'ONU, ces trois pays appartiennent aux Pays les Moins Avancés (PMA) de part leur place respective aux 149^e, 139^e et 138^e rangs mondiaux sur l'échelle de l'indicateur du Développement Humain (Tableau 4).

De l'autre côté, on retrouve l'Indonésie et le Vietnam, deux pays intermédiaires où l'ensemble des indicateurs démographiques et économiques se situent entre les pays meneurs de la zone et les trois PMA. L'Indonésie reste le pays fondateur de l'ASEAN le moins développé.

Actuellement, Singapour est l'exception dans la zone, de part l'existence d'un système de santé privé similaire au système Français. Les patients s'approvisionnent auprès des pharmacies et les fabricants passent directement par un système de promotion auprès des médecins. Ainsi, Singapour a un niveau économique bien plus élevé que les autres pays membres, cependant il reste un pays en voie de développement à l'économie vulnérable.

L'ensemble des membres de la communauté sont des pays en voie de développement où le niveau économique peut expliquer la complexité d'assurer le financement nécessaire pour introduire de nouveaux vaccins.

3. Conclusion générale

Le marché pharmaceutique mondial est aujourd'hui dominé par cinq entreprises pharmaceutiques américaines et européennes et caractérisé par la complexité de développer et d'assurer une production de qualité d'un nouveau vaccin. Cette faible concurrence explique ainsi pourquoi les prix des vaccins sont aujourd'hui très importants.

Malgré l'apparition de nouveaux fabricants dans les pays émergents, leur capacité de production s'arrête à la fabrication de vaccins basiques pour répondre aux besoins locaux de leur population. Ils ne sont pas encore en mesure de rivaliser avec les grandes multinationales et de contrebalancer les prix du marché.

La plupart des pays de l'ASEAN sont des pays en voie de développement où leurs niveaux économiques rendent difficiles l'introduction de nouveaux vaccins. La mise en place d'un marché public est l'un des moyens qui permet de pallier aux difficultés d'approvisionnement et d'accès aux populations locales. Certains pays de la zone font notamment appels à l'intervention de divers organismes internationaux. Les trois pays les moins avancés de la zone, le Myanmar, le Laos et le Cambodge sont entièrement soutenus par des organismes donateurs, où une grande majorité de la population n'ont pas les moyens de s'acheter des vaccins.

II- L'intervention des organisations internationales dans le marché public des vaccins

Le vaccin est un produit de santé indispensable, permettant aujourd'hui encore d'éviter des millions de décès dans le monde entier. Cependant, il s'agit d'un médicament coûteux, qui n'est pas facilement accessible pour des pays en voie de développement tels que les pays de l'ASEAN. L'introduction d'un nouveau vaccin dans un programme national a un coût non négligeable pour ces gouvernements.

En tant qu'enjeu de santé publique, les pays développés, les ONG et les Nations Unis militent pour faciliter la mise en place d'un certain nombre de vaccins dans ces pays, afin d'assurer une couverture vaccinale mondiale acceptable pour l'ensemble des populations.

Nous allons dans un premier temps décrire les programmes nationaux de vaccination (PNV) et les problématiques qu'ils soulèvent pour les gouvernements. Puis les différents acteurs intervenant pour aider ces gouvernements vont être présentés dans la mesure où ils font partie intégrantes du marché public des vaccins.

A. Les Programmes de Vaccination

Les programmes de vaccination sont spécifiques à chaque pays, en fonction des maladies présentes dans la population et des moyens financiers dont dispose un gouvernement. Dans un premier temps, les PNVs de chaque pays vont être décrits, puis nous allons nous intéresser à l'action menée en parallèle par l'Alliance GAVI et l'UNICEF pour aider les gouvernements à introduire les vaccins essentiels dans les pays en difficultés tels que ceux de l'ASEAN (2).

1. Les Programmes Nationaux de Vaccinations en ASEAN

Une politique pharmaceutique nationale constitue la base de la gestion de l'approvisionnement en médicaments. Chaque gouvernement se doit ainsi de définir un programme national de vaccination adapté à sa population locale dans le but d'assurer une couverture nationale vaccinale suffisante.

Il traduit généralement les objectifs assignés par le gouvernement en matière de santé publique : améliorer l'accès de l'ensemble de la population aux médicaments essentiels, assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques et promouvoir l'utilisation rationnelle des vaccins.

On peut globalement diviser les vaccins en deux catégories : ceux qui servent à la vaccination universelle des enfants et ceux qui servent à protéger certains groupes spécifiques ou les habitants de certaines régions contre certaines maladies. De ce fait, la plupart des pays utilisent environ six vaccins différents dans le cadre de leurs programmes de vaccination.

Pour chaque pays de l'ASEAN, il y a un Programme National de Vaccination qui a été défini selon les taux de couvertures des populations locales et le nombre de cas répertoriés et selon la nature des maladies et épidémies présentes dans le pays (Figures 8 à 16).

Par exemple, l'encéphalite japonaise est uniquement un problème de santé publique en Asie et en Océanie (40). C'est pourquoi il est présent dans certains PNV des pays de l'ASEAN où les gouvernements ont les moyens de financer l'approvisionnement de ce vaccin pour leur population locale dans le cadre d'un marché public.

On le distingue notamment dans le PNV de la Thaïlande, du Cambodge, du Vietnam et de la Malaisie. Il est absent du PNV de Singapour car le nombre de cas rapporté s'est élevé à zéro en 2011 alors qu'aux Philippines, au Laos et au Myanmar, il a été dénombré respectivement 181 cas en 2010, 24 cas et 20 cas en 2011. C'est avec seulement 12 cas en Malaisie et 53 cas en Thaïlande en 2011 que les gouvernements nationaux ont choisis d'introduire ce vaccin dans leurs calendriers vaccinaux. En revanche, les populations des Philippines, du Laos et du Myanmar ne peuvent accéder à ce vaccin que par l'intermédiaire du marché privé.

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	JapEnc	1.5-2 (x2), 2.5-3 years; [the 2 first dose are 1 month apart]
CHOLERA	[Traveller requirement in some countries]	MenACWY	Part of country [Pilgrimage to Saudi Arabia and travellers in some countries]
DTwP	1.5-2, 4-5 years;	MMR	9 months; school children grade 1;
DTwPHep	2, 4, 6 months;	OPV	2, 4, 6 months; 1.5-2, 4-5 years;
HepB	birth; 1 month;	Rotavirus	2, 4 months; Part of country [in Sukhothai Province]
Influenza	Part of country [Health care worker, elderly and chronic disease patient (COPD, asthma, CVS, chronic renal failure, Cancer patient during chemotherapy and DM)]	Td	[All school children in grade VI (average age of 12 years old) and Pregnant Women (no. of dose given depend on vaccine history if never : 1st contact +1 month, +6 months)]
		YF	Part of country [Traveller to 32 countries in South Africa and 12 countries in America]

Figure 8 : Programme Nationale de la Thaïlande en vigueur en 2011 (41)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	JapEnc	9, 10, 18 months; 5, 8, 11 years; Part of country
DT	7 years;	Measles	6 months; Part of country
DTaPHibIPV	2, 3, 5, 18 months;	MenACWY	[Hajj & Umrah Pilgrims]
DTwP	18 months; Part of country	MMR	1, 7 years;
HepB	birth; 1, 6 months;	OPV	18 months; 7 years;
HPV	13 years (x3);	Rubella	[ladies and postnatal mothers whom have missed the vaccination]
Influenza	[Frontliners]	Tdap	15 years;
		Typhoid	[food handlers]

Figure 9 : Programme Nationale de la Malaisie en vigueur en 2011 (42)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	MMR	1-2, 6-7 years;
DTaP	3, 4, 5, 18 months;	OPV	3, 4, 5, 18 months; 6-7, 10-11 years;
HepB	birth; 1, 5-6 months;	Pneumo_conj	3, 5 months; 1-2 years;
HPV	9-26 (x3 doses); [females only]	Pneumo_ps	[high risk groups]
Influenza	[recommended for children 6 months-5 years]	Tdap	10-11 years;

Figure 10 : Programme Nationale de Singapour en vigueur en 2011 (43)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	Measles	9 months;
DTwP	6, 10, 14 weeks;	MMR	12 months;
DTwPHibHep	6, 10, 14 weeks; Part of country	OPV	6, 10, 14 weeks;
HepB	birth; 6, 14 weeks;	VitaminA	6, 12 weeks;

Figure 11 : Programme Nationale des Philippines en vigueur en 2011 (44)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	1 month;	IPV	2, 3, 4, 9 months; Part of country
DT	7 years;	Measles	9 months; 7 years;
DTwPHep	2, 3, 4 months;	OPV	1, 2, 3, 4 months;
DTwPHibHep	2, 3, 4 months;	Td	8, 9 years;
	[From 2013]	VitaminA	6-11, 12-59 months;
HepB	0-7 days;		

Figure 12 : Programme Nationale de l'Indonésie en vigueur en 2011 (45)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	Measles	9, 18 months;
DTwP	18 months;	OPV	2, 3, 4 months;
DTwPHibHep	2, 3, 4 months;	TT	pregnant Women; +1, +6 months; +1 year;
HepB	birth;	Typhoid	3 years; <i>Part of country</i>
JapEnc	12 months; + 2 weeks; 2 years; <i>Part of country</i>	VitaminA	6, 12, 18, 24, 30, 36 months;

Figure 13 : Programme Nationale du Vietnam en vigueur en 2011 (46)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	6 weeks;	Measles	6-59, 13-59 months;
DTwP	6, 10, 14 weeks;	OPV	6, 10, 14 weeks;
HepB	birth; 6, 10, 14 weeks;	TT	1st contact pregnancy; +4 weeks;

Figure 14 : Programme Nationale du Myanmar en vigueur en 2011 (47)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	Measles	9 months;
DTwPHibHep	6, 10, 14 weeks;	OPV	6, 10, 14 weeks;
HepB	birth;	TT	1st contact pregnancy; +1, +6 month; +1, +1 year;
JapEnc	10 months; <i>Part of country</i>	VitaminA	6-59 months (x2);

Figure 15 : Programme Nationale du Cambodge en vigueur en 2011 (48)

Immunization Schedule (2011 or latest available)		Hovering over an antigen reveals its fuller definition	
Vaccine	Schedule	Vaccine	Schedule
BCG	birth;	MR	9 months; [From 2012]
DTwPHibHep	6, 10, 14 weeks;	OPV	6, 10, 14 weeks;
HepB	birth;	TT	1st contact; +1, +6 months; +1, +1 year;
Measles	9 months;	VitaminA	6, 12, 18, 24, 30, 36 months;

Figure 16 : Programme Nationale du Laos en vigueur en 2011 (49)

2. Le Programme Elargi de Vaccination de l'OMS

Comme vu précédemment, pour chaque vaccin, le choix d'un producteur est restreint et se limite souvent à un ou deux laboratoires. Au vu de la difficulté de production, d'approvisionnement, de la mise en place appropriée des systèmes de santé dans le pays, de la formation de la population locale, les coûts pour introduire et financer les vaccins s'avèrent relativement importants. Par conséquent, la majorité des pays en développement ne sont pas tous en mesure de financer les vaccins présents dans leur PNV.

Ainsi, dans les années 1970, moins de 5% des enfants du monde étaient encore vaccinés au cours de leurs premières années contre six maladies ayant des répercussions importantes sur la santé publiques et évitables par le biais d'une bonne couverture vaccinale : la tuberculose (BCG), la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (DTCQ), la poliomyélite et la rougeole.

L'OMS a donc décidé en 1974 de mettre en place, dans les pays qui ne proposaient pas un plan national de vaccination suffisant, un plan élargi de vaccination (PEV) contre ces six maladies cibles afin de rendre ces vaccins essentiels accessibles à tous les enfants du monde. Il propose ainsi des orientations et des recommandations aux autorités nationales sur la façon de concevoir, de mettre en place et de gérer efficacement les services de vaccination.

Dans les années 1980, l'UNICEF a collaboré avec l'OMS pour parvenir à une vaccination universelle des enfants, avec l'objectif de vacciner 80 % d'entre eux contre ces six maladies d'ici à 1990. Afin d'aider à la mise en place de ce PEV dans les pays les plus pauvres, L'UNICEF s'est elle-même dotée

de ses propres procédures de passation des marchés. Elle avait ainsi en charge d'acheter les vaccins basiques, cependant, les moyens financiers de l'UNICEF restaient limités.

Bill Gates a eu pour initiative de constituer une alliance mondiale : *Global Alliance for Vaccines and Immunisation* – GAVI – entre différents partenaires privés et publiques pour apporter le support financier nécessaire à un ensemble de pays définis comme n'ayant pas les moyens d'accéder aux vaccins récemment développés, de les évaluer et de les introduire afin d'éviter une disparité dans leur utilisation.

Le pari a été réussi puisqu'en 1990, c'est près de 80 % des 130 millions d'enfants nés chaque année qui étaient vaccinés avant un an, permettant de prévenir le décès et les incapacités de millions d'enfants chaque année.

En 1993, l'OMS décide alors d'introduire trois nouveaux vaccins à la liste du PEV : le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin contre la fièvre jaune et le vaccin contre *Haemophilus Influenzae* de type b dans les pays à forte prévalence.

Aujourd'hui, les actions continuent et concernent cinq des dix pays de l'ASEAN, qui ne sont pas tous en mesure de financer les vaccins présents dans leur PNV.

B. Des partenaires indispensables pour le financement des campagnes vaccinales : les Organisations des Nations Unies et la GAVI

Les Organisations des Nations Unies ont un rôle prépondérant dans le marché mondial des vaccins. Ils n'influent pas seulement sur les décisions à mettre en place pour améliorer la santé publique puisqu'ils ont également un rôle essentiel dans l'approvisionnement des vaccins dans les pays en difficultés. Les trois principaux acteurs, OMS, UNICEF et l'Alliance GAVI vont tout d'abord être décrits. Puis, nous allons présenter l'action conjointe menée par l'UNICEF et l'Alliance GAVI auprès de certains pays de l'ASEAN.

1. Les Organisations des Nations Unies

1.1 L'Organisation Mondiale de la Santé

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), est une institution spécialisée de l'Organisation des Nations Unies (ONU) pour la santé publique. Cette organisation dépend directement du Conseil économique et social des Nations Unies dont le siège est situé à Genève.

L'OMS est l'autorité directrice et coordonnatrice, dans le domaine de la santé, des travaux ayant un caractère international au sein du système des Nations Unies.

Elle est chargée « de diriger l'action sanitaire mondiale, de définir les programmes de recherche en santé, de fixer des normes et des critères, de présenter des options politiques fondées sur des données probantes, de fournir un soutien technique aux pays et de suivre et d'apprécier les tendances en matière de santé publique » (50).

Ses rôles sont nombreux :

- Promouvoir le développement,
- Favoriser la sécurité sanitaire,
- Renforcer les systèmes de santé,
- Exploiter la recherche, l'information et les données factuelles,
- Renforcer les partenariats,
- Améliorer la performance.

Parmi les différents départements de l'OMS, Vaccination, vaccins et Produits Biologiques (IVB) est celui chargé de l'orientation générale, de la planification et de la coordination des programmes de vaccination. Il est divisé en trois unités :

- Initiative pour la recherche sur les vaccins (IVR),
- Qualité, sécurité et normes (QSS),
- Programme élargi de vaccination (PEV).

Parmi ses priorités, l'OMS souhaite réaffirmer sa collaboration avec des partenaires stratégiques clés tels que l'Alliance GAVI (paragraphe II-A-2. La GAVI) et poursuivre la promotion et son leadership en matière de vaccination mondiale.

1.2 Le Fond des Nations Unies pour l'enfance

Le Fond des Nations Unies pour l'enfance (UNICEF) est un programme des Nations Unies qui est en charge du programme d'aide à l'éducation et à la santé des enfants et de leurs mères dans les pays en développement.

Il a été créé par l'assemblée générale des Nations Unies le 11 décembre 1946 dans le but de fournir une aide alimentaire d'urgence et des soins de santé aux enfants dans les pays qui avaient été dévastés par la seconde guerre mondiale. En 1954, l'UNICEF est devenu un élément permanent du système des Nations Unies. Il s'appuie sur les contributions des gouvernements et des donateurs privés pour augmenter la demande de vaccination, pour établir des meilleurs systèmes de logistique avec la chaîne du froid et pour améliorer l'appropriation nationale de la vaccination.

L'UNICEF est utilisé par les pays comme agent direct d'approvisionnement grâce aux connaissances acquises sur le marché du vaccin, son pouvoir de négociations et ses compétences spécialisées au niveau national en matière de prévision de la demande et de préparation des appels d'offres.

2. La GAVI

2.1 Définition et Fonctions

L'Alliance GAVI est un partenariat réunissant l'OMS, l'UNICEF, la Banque mondiale, des États donateurs, des pays en développement, le secteur privé dont notamment les fabricants de vaccins, des fondations privées (ex : la Fédération internationale de l'industrie du Médicament), la

communauté financière, des organismes techniques et des organisations non gouvernementales (ONG) (51).

L'ensemble de ces différents organismes, acteurs à la fois public et privé, œuvrent au sein d'un partenariat unique pour remplir l'objectif mondial d'amélioration de la santé des enfants en se fixant une réduction d'ici à 2015 de deux tiers de la mortalité des moins de 5 ans.

L'Alliance GAVI apporte une assistance financière substantielle, par l'intermédiaire de subventions, à 72 pays afin de les aider à introduire des vaccins nouveaux ou sous-utilisés, en finançant directement les campagnes de vaccination et en renforçant les PNV et les systèmes de santé (52).

« Depuis 2000, on estime que l'Alliance GAVI a permis de vacciner plus de 300 millions d'enfants supplémentaires et d'éviter ainsi près de 4 millions de décès des suites d'une hépatite, d'*Haemophilus Influenzae* b ou de la coqueluche, grâce à plus de 3,7 milliards de dollars versés aux pays admissibles. »

2.2 Fonctionnement de la GAVI

L'OMS pilote l'Alliance GAVI par l'intermédiaire du département IVB. C'est lui qui définit les politiques et les stratégies mondiales de vaccination et qui fixe aux différents partenaires les priorités d'action.

Chaque partenaire peut ainsi proposer des stratégies et des solutions novatrices, ce qui permet de résoudre des problèmes qu'aucun membre de l'Alliance ne pourrait surmonter seul.

La création du Fond de la GAVI a été apportée initialement par la Fondation Bill et Melinda Gates, et depuis, les gouvernements sont amenés à contribuer financièrement, soutenu par des appels lancés directement aux entreprises pharmaceutiques et aux différentes fondations qui la constitue.

La GAVI mobilise de nouvelles ressources, et ceci par le biais d'un dispositif financier indépendant permettant de diminuer les dépenses administratives pour orienter plus de 98% des fonds directement aux pays demandeurs. L'argent récolté par l'alliance est directement réinjecté pour financer les programmes, supporté par les dons des divers partenaires de la GAVI.

De 2006 jusqu'à décembre 2011, la GAVI a investi plus de 1,9 millions de dollars US pour supporter des programmes de vaccination.

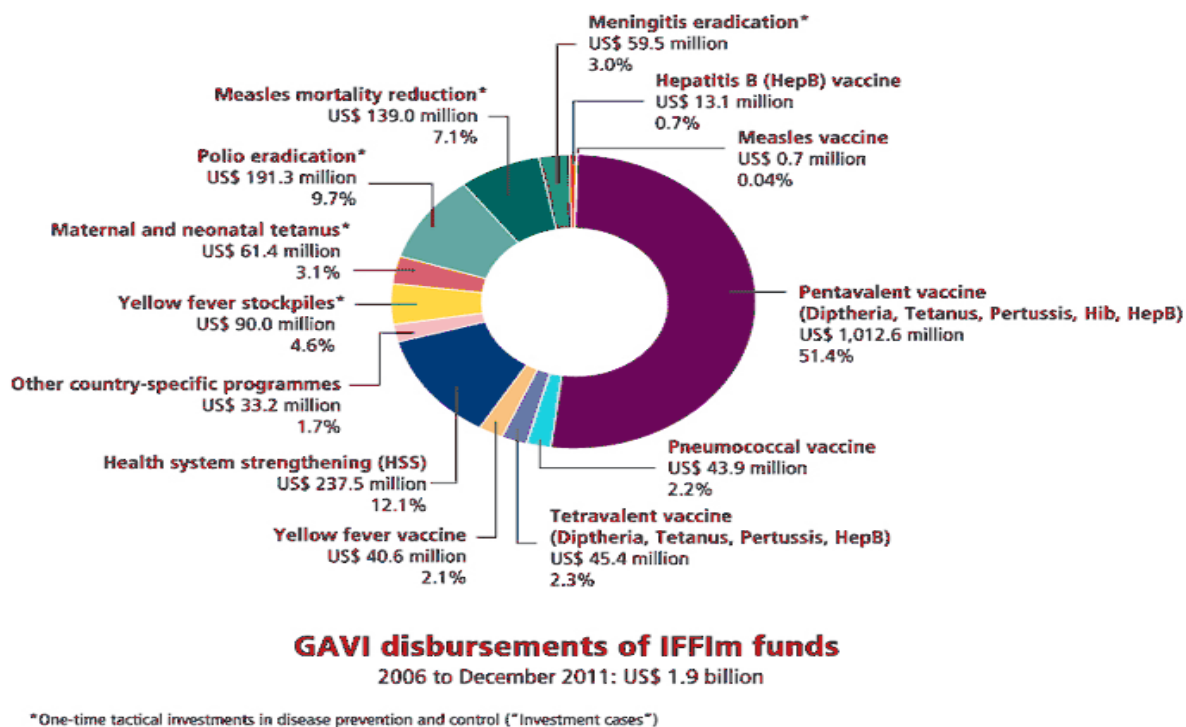


Figure 17 : Répartition du financement de la GAVI de 2006 à décembre 2011 (53)

2.3 L'éligibilité à la GAVI

C'est le Revenu National Brut (RNB), indicateur de la croissance du pays, qui définit si un pays est éligible ou non à une aide de la GAVI. La GAVI a défini trois catégories de pays selon le RNB : les pays à faible revenus, les pays intermédiaires et les *Graduating Countries*.

Actuellement, 56 pays ont un RNB par habitant inférieur ou égal à 1500 dollars US et font parties des deux premières catégories. Toutefois, les pays ne sont pas tous admissibles pour l'ensemble des supports que peuvent fournir la GAVI (Figure 18). Le Cambodge, le Laos, le Myanmar et le Vietnam sont les quatre pays de l'ASEAN à en faire partie.

Countries eligible for GAVI support
Source: GAVI Alliance, 2013



Figure 18 : Pays admissibles à la GAVI en 2013 (54)

A la suite d’une révision des critères d’admissibilité en 2009, 16 pays dits *Graduating Countries* ou « groupe a revenu plus élevé » ont obtenu l’appui de la GAVI en 2011 car leur RNB par habitant dépassait désormais le seuil d’éligibilité fixé à 1500 dollars US. Exceptionnellement, la GAVI a donné une dernière possibilité à ces pays de demander en 2011 le soutien financier pour l’introduction de nouveaux vaccins pour des plans de financement allant jusqu’à 2015. En ASEAN, l’Indonésie fait partie de cette catégorie de pays.

Le tableau 7 indique l’ensemble des supports qui sont actuellement mis en place dans les cinq pays de l’ASEAN. Ces pays éligibles bénéficient de financements pour l’introduction de nouveaux vaccins mais également de divers supports auprès des systèmes de santé, des services de vaccinations et des Organisations des Sociétés Civiles (*Civil Society Organisation – CSO*).

Les CSO correspondent à un ensemble d’organisations (ONG, institutions académiques, groupes confessionnels, etc.) qui jouent un rôle clé dans la mise en œuvre des programmes de vaccination. Ils aident à l’élaboration de politiques de santé publiques, à la livraison des vaccins dans des zones difficiles à atteindre ou à promouvoir la vaccination.

Support de la GAVI	Pays
Vaccin Hépatite B	Cambodge, Indonésie, Laos, Myanmar, Vietnam
Vaccin Pentavalent (DTP Coq Hib Hep B*)	Cambodge, Indonésie, Laos, Myanmar, Vietnam
Vaccin Rougeole dose de rappel	Cambodge, Myanmar, Vietnam
Vaccin Pneumocoque	Laos
Organisation des sociétés civiles	Indonésie
Renforcement des systèmes de santé	Cambodge, Indonésie, Laos, Myanmar, Vietnam
Support pour la sécurité des injections	Cambodge, Indonésie, Laos, Myanmar, Vietnam
Support des services de vaccination	Cambodge, Indonésie, Laos, Myanmar, Vietnam

*Diphtheria – Tetanus – Poliomyelitis – Haemophilus Influenzae b – Coqueluche

Tableau 7 : Liste des vaccins financés par la GAVI en ASEAN (55)

C. Le partenariat entre la GAVI et l'UNICEF

L'Alliance GAVI et l'UNICEF ont mis en place un mode de fonctionnement pour venir en aide aux pays qui ne sont pas en mesure de financer les vaccins du Programme Elargi de Vaccination fixé par l'OMS **(29)**. Nous allons donc décrire comment fonctionne le partenariat entre ces deux entités **(51)**.

1. La procédure d'aide aux pays

Le modèle commercial fondé par la GAVI est basé sur l'attente d'une demande de vaccination dans les pays émergents **(52)**. Il s'agit donc d'une démarche volontariste des pays qui souhaitent introduire un nouveau vaccin dans leur programme national. Une demande doit être faite auprès du secrétariat de la GAVI par un responsable nationale de la santé ou par le personnel des organismes partenaires dans les pays (ex : OMS, UNICEF).

Les pays éligibles à la GAVI se voient fournir par l'alliance les vaccins définis dans les plans vaccinaux de l'OMS, en partenariat avec les membres de l'Alliance. La Figure 19 détaille la procédure à suivre pour demander le renfort de la GAVI.

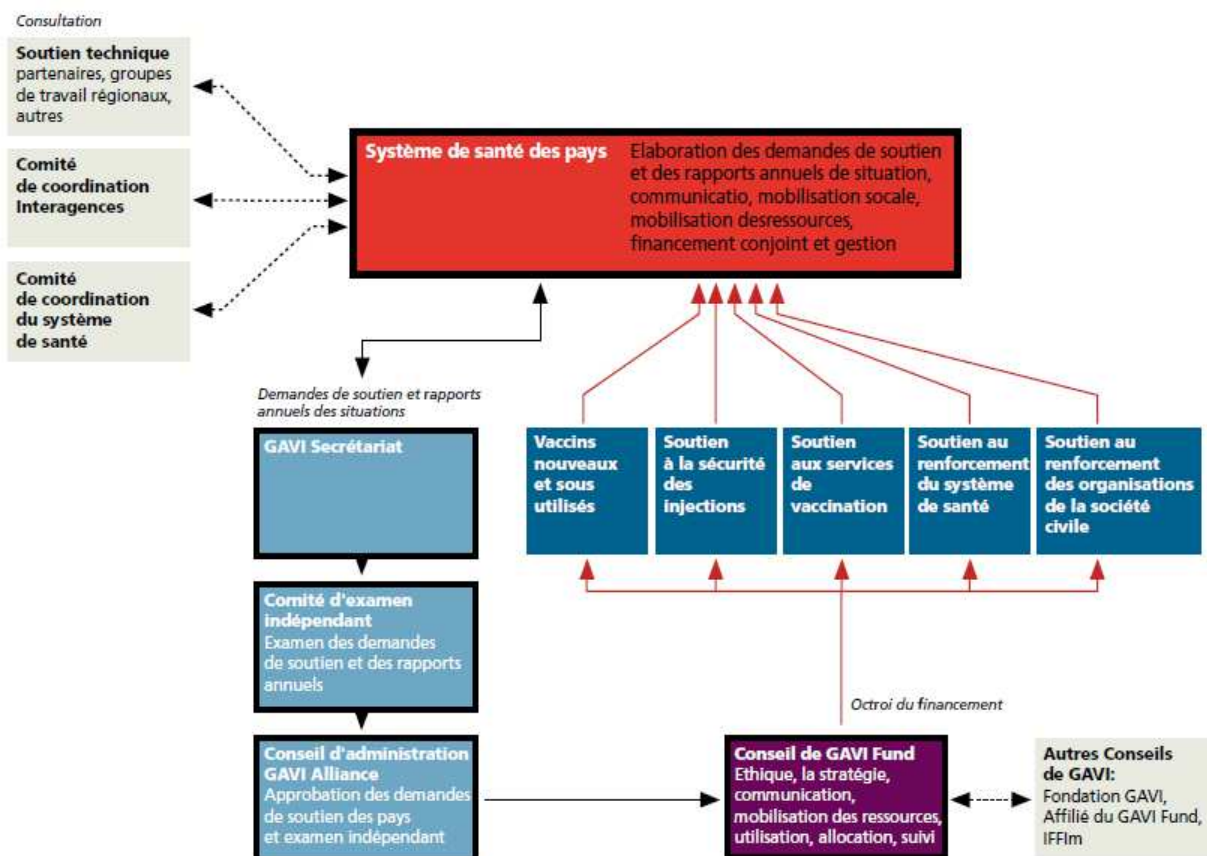


Figure 19 : Procédures suivies par GAVI pour les demandes de soutien et le suivi (52)

Le pays doit proposer, dans un premier temps, une stratégie de financement à l'alliance sous forme de plans, le plus souvent établi sur une période de cinq ans avec un financement échelonné et des pourcentages qui diminuent au fur et à mesure des années. Il doit soumettre un dossier à la GAVI, qui définit les stratégies prévues et les systèmes et organisations à mettre en place pour introduire ce nouveau vaccin.

Parallèlement, un groupe spécial d'experts techniques de la GAVI sur le financement, regroupant de nombreux partenaires de l'Alliance, est chargé de cerner les raisons pour lesquelles les vaccins sont insuffisamment financés dans les pays les plus pauvres. Ils évaluent les stratégies susceptibles de donner davantage de moyens aux pays et définissent les axes prioritaires d'investissement de l'alliance.

Pour introduire le vaccin, le pays reçoit alors une subvention unique en espèces destinée à couvrir les frais supplémentaires liés à la mise en place du nouveau vaccin, c'est-à-dire pour financer la formation, les campagnes d'information, l'entretien de la chaîne du froid, la livraison des vaccins, l'achat de matériel, etc.

Si un pays achète ses vaccins, il peut, s'il dispose d'une autorité réglementaire fonctionnelle, se faire rembourser les frais par la GAVI sur présentation de justificatifs. Les pays doivent alors acheter les vaccins auprès des fabricants agréés par l'OMS.

La GAVI exige que les pays participent de manière conjointe au financement des vaccins à hauteur différente selon leur capacité économique (Figure 20) afin de les responsabiliser. L'objectif est d'arriver à terme à une indépendance financière des pays.

Groupe ^a	Pays	Définition ^b	Politique de financement conjoint
Groupe le plus pauvre	Bangladesh, Bénin, Bhoutan, Burkina Faso, Cambodge, Comores, Éthiopie, Gambie, Guinée, Guinée-Bissau, Îles Salomon, Lesotho, Madagascar, Malawi, Mali, Mauritanie, Mozambique, Myanmar, Népal, Niger, Ouganda, République populaire et démocratique lao, République unie de Tanzanie, Rwanda, Sao Tomé et Príncipe, Sénégal, Sierra Leone, Tchad, Togo, Yémen, Zambie	Le dernier RNB par habitant est inférieur à 1 000 dollars Est considéré par l'ONU comme PMA	Jusqu'en 2010, tous ces pays paieront une quote-part minimale fixe par dose de vaccin choisi. Le montant de la quote-part augmentera après 2010, en fonction des estimations du futur prix du vaccin choisi.
Groupe intermédiaire	Cuba, Ghana, Inde, Kenya, Kirgizistan, Mongolie, Nicaragua, Nigéria, Ouzbékistan, Pakistan, Papouasie-Nouvelle-Guinée, République de Moldova, République populaire démocratique de Corée, Tadjikistan, Viet Nam, Zimbabwe	Le dernier RNB par habitant est inférieur à 1000 dollars N'est pas considéré comme PMA par l'ONU	Jusqu'en 2010, tous ces pays paieront une quote-part minimale fixe par dose de vaccin choisi. Le montant de la quote-part augmentera après 2010, en fonction des estimations du futur prix du vaccin choisi. La quote-part minimum sera plus élevée que celle du groupe le plus pauvre.
Groupe à revenu plus élevé	Arménie, Azerbaïdjan, Bolivie, Cameroun, Djibouti, Géorgie, Guyana, Honduras, Indonésie, Kiribati, Sri Lanka, Ukraine	Le dernier RNB par habitant est supérieur à 1000 dollars	Tous ces pays augmenteront progressivement leurs contributions jusqu'en 2015, de manière à correspondre aux estimations du futur prix du vaccin choisi. La quote-part minimale sera supérieure à celle du groupe intermédiaire.
Groupe des pays fragiles	Afghanistan, Angola, Burundi, Congo, Côte d'Ivoire, Érythrée, Haïti, Libéria, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Timor-Leste	Pays pouvant demander un soutien à GAVI Alliance classés dans la catégorie des États fragiles selon les critères de GAVI.	Jusqu'en 2010, tous ces pays paieront une quote-part minimale fixe par dose de vaccin choisi mais disposeront d'échéances de paiement souples. Le montant de la quote-part augmentera après 2010, en fonction des estimations du futur prix du vaccin choisi. La quote-part minimale sera inférieure à celle du groupe le plus pauvre.

RNB revenu national brut
PMA pays moins avancés

^a Désignation des pays par groupes par GAVI à compter de novembre 2007.

^b L'ONU classe les pays dans le groupe des pays les moins avancés (PMA) selon trois critères: 1) critère de faible revenu; 2) critère de faiblesse des ressources humaines; et 3) critère de vulnérabilité économique. Les critères (et les pays) sont évalués tous les trois ans. GAVI définit les États fragiles comme des pays réunissant les conditions requises pour recevoir une allocation d'aide internationale au développement après conflit et comme des pays en conflit.

Figure 20 : Les différents groupes de pays pouvant demander un soutien à la GAVI et les politiques de financement conjointes (52)

2. L'UNICEF : agent de passation des marchés

Créé en 1946 par les Nations Unies dans le but de fournir une aide d'urgence aux pays nécessiteux, elle constitue l'un des partenaires les plus importants dans l'approvisionnement des vaccins dans les pays en voie de développement (31). Ainsi, la Division des approvisionnements de l'UNICEF est l'une des centrales d'achats les plus anciennes dans le secteur de la vaccination (56).

A l'origine, l'UNICEF achetait déjà des vaccins pour les pays les plus pauvres mais au vu de ses faibles moyens, les actions étaient relativement ponctuelles et basiques. Aujourd'hui, l'UNICEF continue à financer par elle-même certains projets de vaccination (57).

La GAVI a choisi de sous-traiter ses activités d'achats auprès de l'UNICEF car il est lui-même un membre de l'Alliance et qu'il possède une expérience unique des produits de santé dans les pays où il y a beaucoup de corruption. L'UNICEF a acquis de nombreuses connaissances dans ce domaine et a expérimenté l'approvisionnement de médicaments dans le cadre de ses propres programmes. Il est

en mesure de se fournir en produits de santé là où un acheteur traditionnel aurait des difficultés à se les procurer.

La figure 21 récapitule le fonctionnement entre la GAVI, l'UNICEF et le pays. Premièrement la GAVI décide des programmes accessibles aux pays qui ont émis une demande. Il choisi d'allouer le financement aux pays, qu'il confie ensuite à l'UNICEF, en charge de l'achat des vaccins. Les pays devront alors, suite à l'accord conclut avec l'alliance, rembourser les frais qui ont été engagés pour eux.

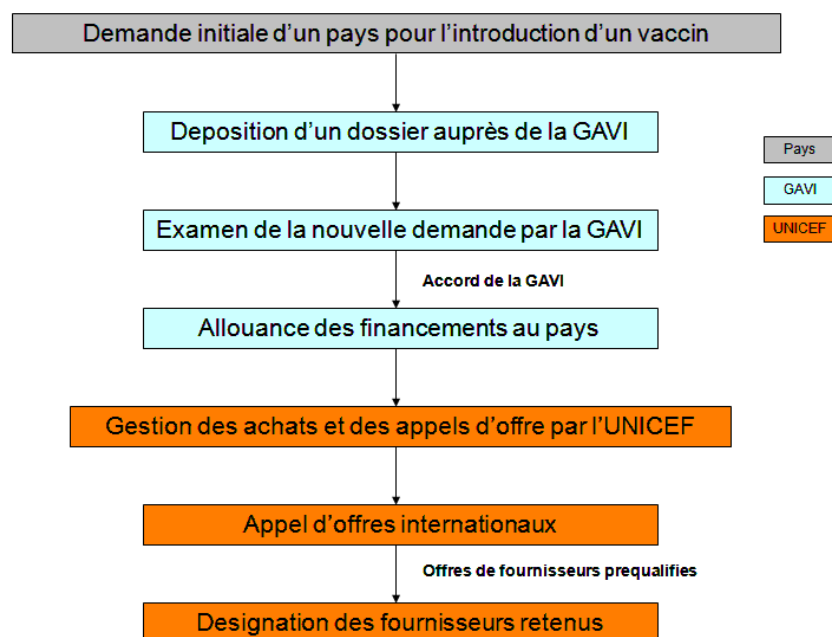


Figure 21 : Le fonctionnement entre la GAVI, l'UNICEF et le pays éligible

L'intérêt de ces appels d'offre est que pour un volume élevé de doses, les fabricants de médicament peuvent baisser plus facilement leur prix unitaires. Ils permettent donc à des pays à faible revenu de se procurer des vaccins à des prix abordables qu'ils auraient eu beaucoup de difficultés à obtenir.

Le recours à l'UNICEF s'est révélé indispensable pour certains pays où il n'existe pas de textes de lois réglementant de manière appropriée la passation de marchés pour ces produits ou pour lesquels l'autorité nationale de contrôle n'a pas les pouvoirs requis pour effectuer un contrôle adéquat. Recourir à l'expertise de l'ONU ou d'une ONG qualifiée et réputée est aujourd'hui largement reconnu.

Ainsi, l'UNICEF s'approvisionne chaque année en vaccins pour le compte d'une centaine de pays à revenu faible et en développement grâce à des appels d'offres publics. Actuellement, elle répond à 40% de la demande mondiale en vaccins pour les enfants et a fournit en 2002 plus de deux milliard de doses de vaccins à près de cent pays en développement (58). Les vaccins achetés par l'UNICEF répondent à des standards de qualité très réglementés. Il s'agit uniquement de vaccins provenant de producteurs préqualifiés par l'OMS (paragraphe IV-B.2. La préqualification OMS des vaccins dans le cadre d'appels d'offres passés par l'UNICEF).

III- Développement des autorités de santé

Les derniers acteurs qui interviennent pour réguler le marché du vaccin sont les autorités de santé. Les autorités de santé ou agences réglementaires nationales sont des organismes rattachés aux ministères de la santé. Elles ont pour rôles d'évaluer les médicaments et d'être le garant de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité. Au terme de l'évaluation, elles décident ou non d'autoriser la mise sur le marché du médicament.

Chaque pays possède une autorité de santé. Leurs compétences et leurs capacités de régulations varient d'un pays à l'autre. Elles influent sur les fabricants locaux et sur les vaccins qui circulent au sein du marché public. Il est donc important de comprendre comment les autorités de santé fonctionnent et agissent sur le marché mondial.

Dans un premier temps, il sera défini comment une autorité de santé devient fonctionnelle et quels sont les moyens mis en œuvre par l'OMS pour augmenter la capacité des autorités de santé nationales. Trois procédés ont été employés pour aider au développement d'une autorité de santé : l'entrée dans un programme de fonctionnalité, la conduite d'évaluations parallèles entre plusieurs autorités et la participation aux programmes de renforcement de leurs capacités. L'ensemble de ces actions sont aujourd'hui initiées ou soutenues par l'OMS et vont être présentées ci-dessous.

Dans un deuxième temps, un état des lieux de la situation en Asie du Sud Est sera également présenté avec un bilan de la capacité des autorités de santé des pays de l'ASEAN.

A. La fonctionnalité d'une autorité de santé

Une autorité de santé compétente est appelée « autorité fonctionnelle ». Après avoir présenté un constat de la situation actuelle au regard de la fonctionnalité des autorités de santé au niveau mondial, ce paragraphe propose d'exposer les actions mises en places grâce au programme IDP de l'OMS (59).

Enfin, nous nous intéresserons plus particulièrement aux capacités des autorités de santé des pays de l'ASEAN.

1. La création d'un programme d'amélioration des autorités de santé

Une évaluation de la performance des fonctions réglementaires nationales réalisée par l'OMS dans 193 pays a montré qu'aujourd'hui, de nombreuses autorités de santé ne respectaient pas leur rôle d'évaluateur de la qualité des vaccins (60).

En 1996, une enquête de l'OMS administrée par le département Vaccination, Vaccin et Produits Biologiques (*Immunization Vaccines and Biologicals* – IVB) a démontré que seulement 36 des 55 pays producteurs (60) étaient capables de fournir une évaluation de qualité. Ainsi, c'était une vingtaine de pays producteurs qui autorisaient la commercialisation de vaccins dont ils ne pouvaient garantir leur qualité, leur sécurité et leur efficacité. La nécessité d'améliorer leurs aptitudes s'est alors révélée indispensable pour réguler la qualité des lots de vaccins circulant sur le marché mondial.

Après ce constat, le département *Expert Committee on Biological Standardization* (ECBS) de l'OMS a développé le programme IDP (Plan de développement Institutionnel) pour renforcer les compétences d'une autorité dans l'évaluation des vaccins. Ce programme a pour but d'évaluer les autorités réglementaires par rapport aux normes internationales en termes de sécurité, de qualité et d'efficacité des médicaments.

Sa mise en place est coordonnée par le programme *NRA Systems Strengthening* – Renforcement des systèmes des Agences Réglementaires Nationales – sous l'égide de la division Qualité, Sécurité et Normes (QSS). Ce programme a comme premier objectif de guider les gouvernements dans la régulation des produits de santé pour assurer la pérennité de la qualité des vaccins sur le marché. Cela passe donc par le développement d'autorités de santé fonctionnelles.

L'OMS a défini six critères requis pour qu'une autorité soit définie comme fonctionnelle, c'est-à-dire capable d'exercer de manière compétente et indépendante une évaluation des vaccins de qualité (61) :

- La publication d'un ensemble d'exigences d'homologation (des produits et des fabricants) clairement définies ;
- Une surveillance sur le terrain des résultats obtenus par le vaccin (en matière d'innocuité et d'efficacité) et la mise en place d'un système de pharmacovigilance performant ;
- Un système de libération / mise en circulation des lots de vaccin ;
- Un laboratoire d'analyse compétent ;
- La conduite régulière d'inspections des sites de production afin de vérifier qu'ils respectent les Bonnes Pratiques de Fabrications (BPF) ;
- L'évaluation des résultats cliniques.

La fonctionnalité est réévaluée régulièrement et une autorité peut se voir suspendre ce statut si elle n'a pas maintenu les compétences acquises.

Le deuxième objectif sous-entendu par ce programme IDP est de mettre à disposition des pays qui n'ont pas d'autorités fonctionnelles des vaccins dits préqualifiés (paragraphe IV-B.2.1 Définition de la préqualification OMS).

La préqualification est une procédure de présélection établie par l'UNICEF pour garantir la qualité des médicaments auxquels elle donne accès dans les pays nécessiteux. L'un des prérequis indispensable à la préqualification est que l'autorité de santé qui évalue le médicament produit par son fabricant local soit elle-même fonctionnelle. Aujourd'hui, la préqualification est devenue un critère exigé par certains pays pour pouvoir accéder aux procédures d'appel d'offres et donc au marché public.

2. La mise en place du programme IDP – Plan de Développement Institutionnel

L'OMS a mis en place une étude menée par les deux équipes (59) des départements IVB et QSM / EDM (Assurance Qualité et innocuité des Médicaments, Départements Médicaments essentiels et politiques communes) sur la capacité d'évaluation des autorités de santé de 1997 à 2007 (62).

Des délégués des autorités nationales de réglementations de 25 pays regroupant toutes les régions de l'OMS, des représentants d'institutions comme l'Agence Européenne du Médicament, le *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) ou des membres du gouvernement canadien ont participé au projet auprès de 86 pays.

L'OMS a formé plus de 1000 techniciens aux questions de qualité des vaccins et il a désigné plus de 400 experts pour procéder aux évaluations des autorités de réglementations nationales.

De nombreuses lignes directrices ont ainsi été publiées par l'OMS, telles que *"Guideline for National Authorities on quality assurance for biological products"*, *"Regulation and licensing of biological products in countries with newly developing regulatory authorities"* ou encore *"General procedures for clinical trial applications for vaccines and Biologicals"*.

Ces documents fournissent une base de travail harmonisée pour que les législateurs nationaux puissent s'y référer, voir même les transposer dans leur réglementations locales. Elles permettent également de simplifier le travail de décision des experts nationaux et d'éviter toutes confusions.

Au terme de l'évaluation conduite de 1997 à 2007, des lacunes récurrentes dans le fonctionnement des autorités nationales ont pu être identifiées et ont permis d'établir les six critères de fonctionnalité qu'une autorité se doit de maîtriser pour conduire une évaluation de qualité.

L'analyse des données collectées a abouti à la création d'une base de données mondiale recensant l'ensemble des experts qui souhaitent figurer sur la liste des évaluateurs. Un programme s'est constitué autour de méthodes éprouvées d'évaluation des autorités de santé, pouvant aujourd'hui servir à des fins d'auto-évaluations. C'est aujourd'hui ce programme, appelé IDP, auquel l'autorité de santé doit se soumettre pour accéder à la fonctionnalité par l'OMS.

3. Le fonctionnement du programme IDP (Plan de Développement Institutionnel)

Le programme IDP s'organise autour des étapes suivantes : un engagement des autorités de santé, une évaluation des compétences et des lacunes, la mise en place d'un plan d'amélioration et un bilan des actions menées (63). Nous aborderons ensuite les limites de ce programme (60) et nous présenterons un état de lieux de la situation en Asie du Sud Est (64).

3.1 Engagement des autorités de santé

Dans un premier temps, les pays se doivent d'engager des ressources, à la fois humaines et financières pour démarrer le programme IDP.

Il est également important de s'assurer que l'autorité de santé soit indépendante et autonome dans ses prises de décisions et qu'elle possède le support politique nécessaire pour s'assurer de sa légitimité.

Par exemple, dans son programme de fonctionnalité, l'OMS a constaté que l'autorité Vietnamiennne possédait des personnes membres à la fois de l'autorité de réglementation et des comités d'éthiques, ce qui peut fausser l'évaluation du médicament. Par ailleurs, le directeur du département de la santé n'avait pas une visibilité claire de l'ensemble des actions menées par les différentes structures composant l'autorité. C'est ce type d'organisation biaisé que l'OMS souhaite revoir lors de son processus IDP.

3.2 Le déroulement du programme IDP

Pour mettre en place le programme au sein d'une autorité de santé, l'OMS vient former le personnel concerné trois mois avant le démarrage de la procédure. Après quoi, les pays vont faire une auto-évaluation critique du fonctionnement de leur autorité sur trois à cinq jours.

En parallèle, l'OMS va recruter un ensemble d'experts internationaux dans chaque domaine critique (essais cliniques, libération des lots, inspections réglementaires, pharmacovigilance) afin de rencontrer les différents départements de l'autorité réglementaire, des comités d'éthiques et des sites de productions locaux.

Dans certains pays d'Asie, les autorités de santé inspectaient uniquement les sites des fabricants étrangers au détriment de leurs producteurs locaux. C'était un moyen d'avantager leurs fabricants nationaux et ainsi de favoriser la production locale. Les informations collectées lors des inspections des sites de production étrangers pouvaient également leur être transmises.

Il est vrai que l'OMS conseille aux autorités réglementaires d'aller inspecter les sites de production en dehors de leur pays pour se former aux BPF. Cependant, il souligne également la nécessité de s'assurer d'un bon fonctionnement des sites locaux. C'est pourquoi il encourage les autorités de santé à intégrer les PIC/S – *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* – (ex : Chine, Thaïlande, Inde et Indonésie) afin de développer la procédure de reconnaissance mutuelle des inspections entre autorités.

Ensemble, l'OMS et l'autorité de santé vont alors élaborer un plan indiquant comment les lacunes identifiées pourraient être résolues à chaque étape du processus. L'instauration d'un plan de formation du personnel et la prise en charge financière des outils techniques sont deux mesures qui peuvent par exemple être mises en place.

L'autorité de santé va alors établir avec l'OMS un calendrier précis pour atteindre les objectifs fixés.

L'OMS peut également fournir les supports et l'assistance technique nécessaire pour la mise en place de ces plans de développement. Il a à sa disposition des groupes de travail tels que le *Training Network on Vaccine Quality* (GTN/VQ) - Réseau mondial de formation sur la qualité des vaccins.

L'organisation va alors assurer un suivi de l'autorité de santé en s'engageant à pratiquer des visites régulières sur 15 à 24 mois (63).

3.3 Evaluation du programme IDP

Les pays devront mesurer l'impact des actions mises en place au fur et à mesure du plan de développement. Au moins huit semaines avant l'évaluation finale, l'autorité se devra de réunir l'ensemble des documents (législations, lignes directrices, circulaires, documentation écrite, procédures de contrôle, la liste des comités d'experts, les dossiers de maintenance des produits enregistrés, la liste des formations identifiées, les organigrammes de la structure réglementaire, ...) pour revue par les experts de l'OMS.

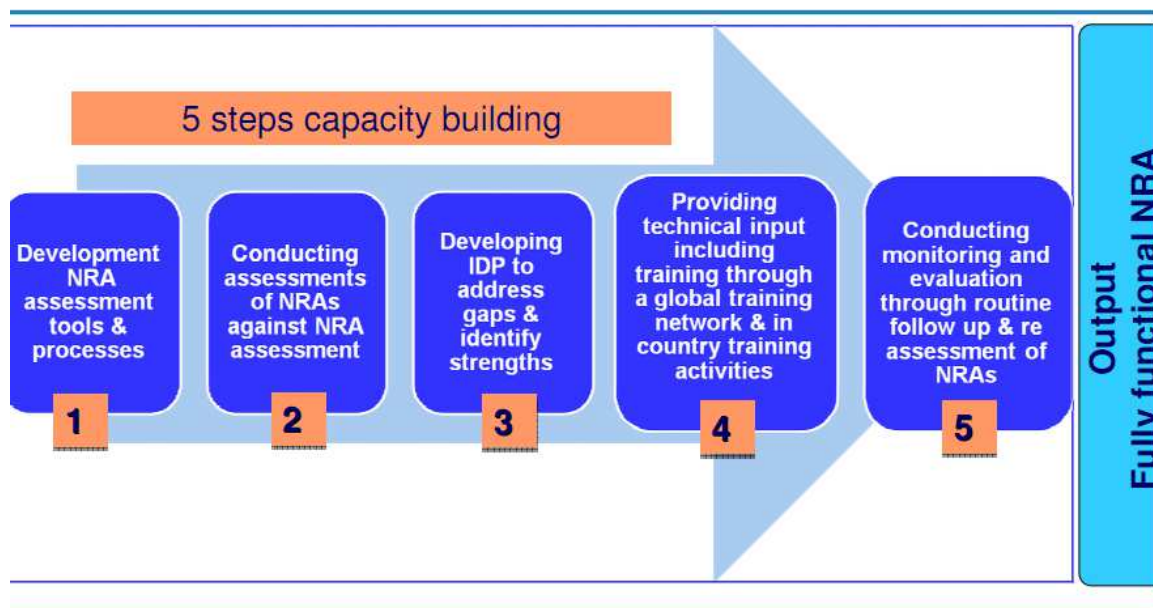


Figure 22 : Les cinq étapes du programme IDP (64)

4. Bilan réalisé sur le programme IDP

En 2007, La conférence internationale entre les experts réglementaires tenue à Genève a permis de dresser un premier bilan des dix dernières années du projet de renforcement des autorités.

C'est ainsi qu'en 2011, 102 pays (65) ont été évalués selon les indicateurs définis précédemment. Les résultats obtenus seront discutés lors des prochaines conférences de l'OMS.

La conférence de Genève a alors entériné l'utilité de ce programme et défini cinq axes principaux de renforcement du projet IDP et du contrôle réglementaire des vaccins :

- La mise en place d'un système de formations adapté et cohérent aux experts nouvellement recrutés et qui seront chargés des évaluations ;
- Une meilleure harmonisation des procédures OMS pour évaluer les systèmes nationaux de contrôle réglementaire des vaccins et des médicaments ;
- La nécessité pour les pays de s'impliquer financièrement et politiquement en prévoyant des ressources humaines et le développement d'installations adaptées ;
- Le besoin d'accroître la participation des bureaux régionaux de l'OMS dans le projet IDP ;
- L'analyse de l'ensemble des données collectées pendant ces dix années pour développer des outils de planification afin de guider les gouvernements dans leur futurs choix politiques.

5. Les limites du programme IDP

L'exercice d'évaluation de la fonctionnalité des autorités ne se concentre pas sur une dimension opérationnelle mais sur une vérification des systèmes mis en place et de l'existence de procédures permettant de répondre aux différents critères de fonctionnalité.

L'OMS a ainsi démontré par une évaluation plus poussée de certaines autorités que les six critères de fonctionnalité établis n'apportaient pas une évaluation suffisamment approfondie pour assurer la qualité des vaccins (60).

On peut prendre l'exemple de l'autorité indonésienne, qui impose actuellement des délais d'évaluation bien supérieurs à ce qui est décrit dans ses procédures réglementaires (trois à cinq ans en moyenne pour pouvoir enregistrer un nouveau vaccin).

Par ailleurs, certaines variations soumises aux autorités en 2006-2007 ne s'avèrent toujours pas approuvées aujourd'hui. En moyenne, il faut attendre plus de deux ans pour pouvoir approuver et donc implémenter un changement de production.

Ces délais importants engendrent des contraintes industrielles difficiles à gérer pour les producteurs, ne serait-ce que pour le maintien des licences enregistrées dans le pays.

L'autorité indonésienne a édité une nouvelle réglementation pour l'ensemble des procédures d'enregistrement, de renouvellement et pour la gestion des variations. Les délais annoncés s'avèrent encore plus courts que ce qui était défini dans la précédente réglementation. On peut noter une approbation en seulement six mois pour les variations majeures et jusqu'à quinze mois environ pour un nouvel enregistrement. Cette nouvelle réglementation permettra-t-elle de réguler les délais observés actuellement ?

6. La fonctionnalité des autorités de santé en ASEAN

La figure 23 situe aujourd'hui les pays qui possèdent ou non une autorité fonctionnelle, c'est-à-dire répondant aux critères énoncés préalablement. On dénombre ainsi soixante pays dans le monde capable d'évaluer l'efficacité et la sécurité des vaccins mis sur le marché (4).

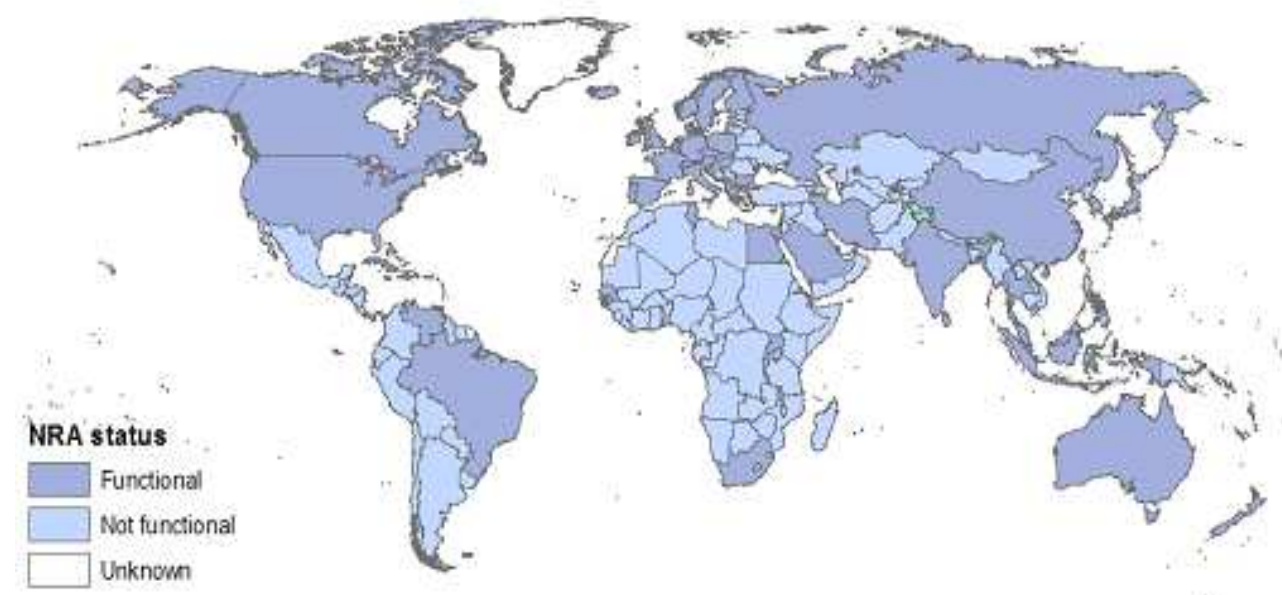


Figure 23 : Répartition des pays qui possèdent une autorité fonctionnelle (4)

En Asie, les autorités fonctionnelles sont au nombre de six : la Chine, le Japon, l'Australie, l'Inde, l'Indonésie et la Thaïlande.

Parmi elles, les autorités du Vietnam et de Singapour sont actuellement entrées dans le programme IDP avec un objectif de fonctionnalité fixé pour l'année 2015. Les autorités des Philippines devraient commencer le programme en fin d'année.

L'OMS se focalise sur les pays pour lesquels il y a des producteurs locaux afin de favoriser la préqualification de nouveaux vaccins. C'est notamment pour cela que les autorités Singapouriennes n'avaient pas commencé à ce jour le programme IDP car son premier fabricant de vaccins, GSK, devrait devenir opérationnel dans les années à venir (66).

Concernant l'autorité vietnamienne, le programme est actuellement en place et de nombreux moyens ont été initiés par le gouvernement : la structure de l'autorité a été modifiée, des ressources humaines et financières ont été engagées. Cependant, de nouvelles réglementations contradictoires avec les standards internationaux ont vu le jour récemment sur la gestion des essais cliniques ou sur les contrôles de qualité des lots de vaccins par le NICVB (laboratoire de contrôle national). Les manques d'équipements et d'efficacité du personnel du laboratoire d'analyse s'avèrent être l'un des points faibles de l'autorité nationale sur la voie de la fonctionnalité OMS. L'Organisation a prévu un suivi régulier pour accompagner les autorités vietnamiennes.

L'autorité de santé indienne, la DCGI – *Drug Controller General of India* – a été inspectée pour la première fois en 2001. Ils ont acquis leur statut fonctionnel malgré des dysfonctionnements existants au niveau des inspections des sites et du respect des BPF. C'est suite à une inspection de l'OMS conduite en 2007 (67) que la fonctionnalité de la DCGI a été suspendue.

L'autorité n'étant plus fonctionnelle, la préqualification de tous les vaccins produits par les fabricants indiens est devenue impossible. A partir de 2008, aucun vaccin n'a ainsi pu recevoir l'autorisation d'importation et d'approvisionnement par l'UNICEF. L'OMS assurait 40 à 70 % de l'approvisionnement mondial du vaccin DTP et du BCG et 90 % du vaccin contre la rougeole par l'intermédiaire de fabricants indiens.

Après un audit et une vérification approfondie de la DCGI entre le 13 et le 17 avril 2009, l'OMS a levé la suspension de sa fonctionnalité, rendant alors possible tout achat de nouveaux vaccins indiens par l'UNICEF. Cet audit a été conduit par treize experts de la FDA, de la Belgique, de la France, de l'Égypte et de la Thaïlande. Les évaluateurs ont conduit une inspection de l'organisation centrale de contrôle des médicaments basée à New Delhi, du laboratoire de contrôle des médicaments à Kasauli et du système de pharmacovigilance de l'autorité de santé. Actuellement, les responsables du département QSS font des visites régulières tous les deux mois afin d'apporter un support à l'autorité indienne.

En 2012, l'OMS a également planifié une réévaluation des autorités thaïlandaises et indonésiennes, ce qui a abouti à un renouvellement de la fonctionnalité.

B. Les évaluations parallèles – « *Parallel Review* »

Un deuxième moyen mis en place par l'OMS pour améliorer la fonctionnalité des autorités de santé : les évaluations parallèles des vaccins (68). Nous allons ainsi présenter cette nouvelle procédure d'évaluation et le retour d'expérience des autorités thaïlandaises et indiennes.

1. Principe et acteurs de la procédure

L'OMS a développé un système de coopération entre deux autorités de santé. Il s'agit d'une évaluation conduite en parallèle pour un même médicament entre une autorité en développement – *mentoree* – et une autorité expérimentée – *mentor* – afin de la supporter sur un dossier produit. A la fin de la procédure, ils compareront les résultats de leur expertise. L'OMS agit quant à elle comme un facilitateur et non comme un participant à l'évaluation scientifique du dossier.

L'OMS a mis en place cette procédure pour répondre aux besoins identifiés suite au bilan réalisé sur le fonctionnement du programme IDP (paragraphe III-A.5. Les limites du programme IDP). Les critères de fonctionnalités n'apportent en réalité qu'une vérification de la mise en place des systèmes appropriés pour conduire une évaluation de qualité. Cependant, il ne s'assure pas de l'efficacité de leurs applications. La réalisation d'une évaluation en parallèle permet de tester le fonctionnement de l'autorité en développement où elle pourra tirer partie d'une expérience technique concrète.

A cela s'ajoute un observateur qui regarde comment les autorités se comportent pendant l'évaluation. Il s'agit d'une autorité de santé extérieure qui assiste aux commissions d'évaluation dans le but d'améliorer ses propres connaissances. Elle est en droit de poser des questions, après validation de l'autorité compétente, mais ne peut pas donner son avis sur l'évaluation scientifique.

Actuellement, l'intérêt d'avoir un observateur est en cours de discussion par l'OMS car l'autorité obtient alors un droit de regard sur l'ensemble du dossier produit. Dans un souci de confidentialité, une notion d'accord du fabricant sur cet observateur pourrait être préalablement requise.

Ce système a déjà été testé par les autorités canadiennes et indiennes pour le vaccin contre la méningite A et par les autorités thaïlandaises et australiennes pour le vaccin contre l'encéphalite japonaise. Lors de ces deux pilotes, c'étaient les autorités canadiennes et australiennes qui avaient le rôle de mentor.

L'expérience a été testée sur deux autorités, cependant l'OMS a pour objectif futur de faire intervenir plusieurs autorités lors des évaluations parallèles.

Elle réfléchit actuellement à l'incorporation de critères de priorité à la procédure pour favoriser l'accès aux médicaments de santé publique, aux nouveaux vaccins ou à ceux qui possèdent une indication pour des zones particulières. Actuellement, la priorité est donnée aux vaccins éligibles à la préqualification OMS (paragraphe IV-B.2. la préqualification OMS des vaccins dans le cadre des appels d'offres passés par l'UNICEF). La procédure décrira également les objectifs et la méthodologie de cette procédure. Celle-ci est en cours de rédaction par les membres de l'OMS et un premier écrit a été transféré pour revue en janvier 2011 aux fabricants qui ont participé aux deux pilotes afin qu'ils apportent leurs commentaires et leurs propositions.

2. La conduite de la procédure

Les deux autorités, l'OMS et le fabricant se doivent avant tout de signer des accords de confidentialité. A la fin de la procédure, le produit évalué en commun sera approuvé par les deux autorités.

Suite à une première évaluation du dossier d'un à trois mois, un premier atelier de travail – *workshop* – est organisé incluant les deux autorités de chaque pays, les participants de l'OMS et l'ensemble des experts internationaux. Il a pour but de former le *mentoree* à l'évaluation d'un dossier ICH-CTD complet.

Par la suite, une évaluation de trois à quatre mois est conduite en parallèle par les deux autorités. Une deuxième série d'ateliers est organisée avec chaque membre pour comparer les résultats obtenus, sur une durée de quatre à cinq mois, pour enfin aboutir à la rédaction du rapport final d'évaluation.

Il a été créé des supports virtuels tels qu'un espace internet partagé, le *e-government system*, regroupant des fichiers CTD dans une base de données spécifique pour permettre aux deux autorités de santé de conduire une évaluation électronique à distance. Ceci a été initié lors de la deuxième expérience de procédure parallèle entre l'Australie et la Thaïlande, dans un souci d'amélioration de l'accès aux sections critiques, de la qualité des rapports émis et du système d'archivage.

3. Retour d'expérience des autorités thaïlandaises et indiennes

L'autorité thaïlandaise est devenue fonctionnelle en octobre 2008. Par la suite, cette procédure de coopération avec l'Australie pour évaluer le vaccin contre l'encéphalite japonaise du fabricant Sanofi Pasteur a été initiée. La FDA a été désignée comme observateur de la procédure.

Une première évaluation par la TFDA (Autorité Nationale Thaïlandaise) a alors été menée après la réception du dossier en juin 2009. Le produit a été testé par le laboratoire national, le site de fabrication a été inspecté et les données cliniques et non cliniques ont été évaluées. En juin 2010, les deux autorités thaïlandaises et australiennes ont émis des questions, pour lesquelles les réponses ont été fournies par le fabricant deux semaines plus tard. Une deuxième évaluation a alors commencé et s'est terminée par la rédaction d'un rapport final le 21 octobre 2010.

Les autorités thaïlandaises ont dressé un bilan très positif de cette procédure. Elles ont estimé avoir acquis plus de connaissances scientifiques sur tous les aspects qualité, efficacité et sécurité du vaccin contre l'encéphalite japonaise et estimé avoir amélioré la crédibilité de leurs évaluations et des justifications scientifiques fournies.

Elles se sont également déclarées plus confiantes et capables de sélectionner les lignes directrices internationales les plus appropriées en tant que sources d'évaluation du vaccin et de fournir un rapport scientifique en ligne avec les standards internationaux.

Un autre bilan positif : une amélioration des échanges avec les autres autorités de santé et une meilleure connaissance des réseaux d'experts internationaux.

L'Inde a également expérimenté cette initiative de l'OMS avec l'autorité canadienne. L'autorité est redevenue fonctionnelle en juillet 2009 (69) suite à un an et demi de réévaluation. La procédure parallèle a été conduite de fin 2009 à juin 2010. L'autorité indienne a également conclu à une participation avec grand intérêt et a souligné l'importance de l'échange des connaissances scientifiques durant la revue de l'évaluation. Cela a également permis d'identifier les lacunes à corriger dans la structure et la conduite d'une procédure d'enregistrement.

C. Le renforcement des capacités d'évaluation des autorités

L'OMS s'est engagée à fournir une assistance aux différents gouvernements des pays en développement qui ont besoin de renforcer les compétences de leurs autorités de santé (70). Son objectif est de fournir un support à chaque autorité pour qu'elles puissent développer des activités et des initiatives qui répondront à leurs propres besoins.

Cela comprend différents niveaux d'actions comme notamment une aide pour la mise en place d'infrastructures, de matériels adaptés et d'un support technique, la création de plateformes d'*e-Learning*, la création de jumelage avec des établissements étrangers (ex : Institut Pasteur) et de programmes d'échanges entre autorités. Ils développent aussi l'organisation d'audits auprès de sites de fabrications pour les former aux BPFs (4).

L'OMS propose plus généralement des formations aux autorités pour améliorer leur capacité d'évaluation. Par exemple en ASEAN, l'OMS a organisé à la fin de l'année 2012 un congrès sur les essais cliniques en Indonésie, où toutes les autorités de la zone ont été invitées.

Une deuxième formation a également eu lieu en février 2013 en Malaisie, où l'OMS a fait appel à des représentants d'ICH pour présenter les normes des études de stabilité concernant les produits biologiques. Ces congrès sont également un bon moyen de favoriser la création de liens entre les différentes autorités, ou encore le développement de nouvelles méthodes et la mise en place de procédures harmonisées.

D. Conclusion

En ASEAN, seules deux autorités de santé sont devenues fonctionnelles : la Thaïlande et l'Indonésie. Selon les critères de l'OMS, elles ont acquis les capacités suffisantes pour pouvoir mener une évaluation de qualité des vaccins. Cependant, les fabricants ont pu identifier quelques lacunes lors des procédures d'évaluation de leurs médicaments par les autorités indonésiennes, révélant alors les limites du programme IDP.

Le Vietnam et Singapour sont entrés à leur tour dans le programme IDP et les Philippines doivent les rejoindre au cours de l'année 2013. En devenant fonctionnelles, elles pourront alors prétendre, comme la Thaïlande et l'Indonésie, à une préqualification future des vaccins produits par leurs fabricants locaux. La mise en place de ce programme est en effet un moyen pour l'OMS de développer le nombre de sources viables de production de vaccins à travers le monde.

Une deuxième initiative a été mise en place : une nouvelle procédure permettant à plusieurs pays de mener une évaluation de nouveaux vaccins en parallèle, afin d'apporter un soutien à une autorité de

santé en développement. Cette procédure a été particulièrement encouragée en Asie puisque l'Inde et la Thaïlande ont été identifiés dans les deux pilotes initiés par l'OMS.

A cela s'ajoute la mise en place de formations et de supports auprès des autorités de santé. Ces mesures de renforcement de la capacité des autorités sont organisées par l'OMS et les programmes proposés s'alignent directement sur les besoins identifiés dans la zone et encouragent les initiatives d'harmonisation.

PARTIE 2 – Mécanismes d'accès au marché public

L'accès au marché public implique la mise en place de deux étapes préalables.

Premièrement, comme tout produit de santé, la possibilité d'accéder au marché impose une procédure d'enregistrement préalable du médicament par les autorités de santé locales. Ce prérequis a pour objectif de délivrer une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de vérifier la qualité, l'efficacité et la sécurité du produit pour sa population. En ASEAN, les réglementations locales de chaque pays exigent cette procédure. C'est donc la première étape pour qu'une entreprise puisse accéder au marché.

Une fois les licences obtenues, le ministère de la santé fait appel aux différents fabricants qui détiennent une AMM pour ce vaccin par le biais d'une procédure d'appel d'offres. Il s'agit de la deuxième étape visant à mettre en concurrence les différents fournisseurs et qui aboutit à la commercialisation du vaccin. Afin d'aider les autorités nationales dans leur choix, l'OMS a mis en place un critère qui garantit la qualité d'un vaccin : la procédure de préqualification.

Les caractéristiques propres au marché du vaccin (le faible nombre de fabricants existants, la difficulté d'établir des prévisions du marché, les prix élevés, etc.) et au produit lui-même (faible durée de conservation, difficultés de production, etc.) complexifient les procédures de passation des marchés et d'approvisionnement.

Alors que certains pays de l'ASEAN pallient à ces difficultés en ayant recours au support de l'UNICEF et de la GAVI, les autres passent par un système plus classique de cotation directe pour acheter les vaccins qui seront par la suite mis à disposition des populations par le biais du marché public.

Dans un premier temps, après avoir défini ce qu'est une autorisation de mise sur le marché, les différentes procédures d'enregistrement nationales des pays de l'ASEAN vont être décrites.

Puis, les différentes alternatives à la procédure nationale seront évoquées : la procédure d'enregistrement via l'Article 58 ou l'obtention d'une licence d'exportation.

Enfin, les mécanismes de passation des marchés publics des vaccins seront développés à la fin de cette partie.

I- Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Une Autorisation de Mise sur le Marché correspond à un document officiel délivré par une autorité compétente de réglementation des médicaments, à des fins de commercialisation ou de distribution d'un produit, et ceci après l'évaluation de sa sécurité, de son efficacité et de sa qualité. Son obtention est un prérequis à la commercialisation.

L'AMM doit contenir, entre autres, le nom du produit, la forme galénique, la formule quantitative (y compris les excipients) par unité de dose (en utilisant les Dénominations Communes Internationales), la durée de conservation, les conditions de stockage et les caractéristiques de l'emballage. Elle contient également des informations approuvées sur le produit pour les professionnels de la santé et

le grand public, la catégorie de ventes, le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation et la période de validité de l'autorisation. Une fois qu'un produit a reçu l'autorisation de commercialisation, il est inscrit sur une liste de produits autorisés. L'autorisation de commercialisation peut aussi être considérée comme une licence.

Chaque pays possède dans son cadre de loi une définition propre de l'AMM et des exigences spécifiques. L'obtention d'une autorisation de mise sur le marché nationale est exigée par chaque pays (à l'exception de l'Europe sous certaines conditions).

II- Enregistrement national sur la base d'une AMM de référence

Comme indiqué préalablement, l'obtention d'une AMM nationale est la première étape nécessaire pour pouvoir accéder au marché public d'un pays.

Les procédures d'enregistrement nationales sont spécifiques à chaque pays de l'ASEAN mais comportent des points communs qui permettent d'orienter la stratégie d'accès au marché. Nous allons décrire comment un fabricant de vaccin peut envisager l'obtention des AMMs dans les pays de l'ASEAN, puis détailler l'ensemble de ces procédures.

A. Gestion d'une stratégie réglementaire

Pour enregistrer un nouveau médicament dans les pays de l'ASEAN, une entreprise pharmaceutique étrangère qui souhaite exporter son vaccin doit avoir obtenu au préalable une AMM dans un pays de référence.

La définition d'une autorité de référence varie selon les pays de la zone (Tableau 8). Dans la majorité des cas, les pays de l'ASEAN se réfèrent à une autorité réglementaire mature, le plus souvent à celles des pays membres d'ICH ou aux autorités fonctionnelles reconnues par l'OMS. Par exemple, pour les Philippines, un pays de référence est une autorité de « bonne réputation ». Cependant, ce terme n'est pas bien défini dans la législation philippine et le ministère de la santé se base le plus souvent sur des autorités connues lors d'enregistrements préalables, tels que les autorités réglementaires des pays de l'ASEAN ou des autorités reconnues par l'OMS.

A l'opposé, le Vietnam a défini sept pays avec l'Agence Européenne du Médicament pour lesquels une approbation doit être requise avant l'enregistrement : la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni, les États-Unis, le Japon, l'Australie et le Canada.

Pays	Pays de référence
Thaïlande	Pas de réglementations particulières Préférence des autorités « <i>Good Reference Country</i> » ex : Australie – USA et Japon, etc.
Vietnam	Pays dit du G7 : France, Allemagne, Royaume-Uni, USA, Japon, Australie, Canada EMA (agence européenne du médicament)
Philippines	Autorités de « bonne réputation »
Singapour	EMA, Royaume-Uni, Australie, États-Unis, Canada
Malaisie	États-Unis, Royaume-Uni, Suède, France, Australie, Canada, Japon, Suisse, EMA
Brunei	Malaisie, Singapour, EMA, États-Unis, Canada, Australie

Tableau 8 : Pays de références pour l'enregistrement d'un vaccin pour quelques membres de l'ASEAN

Les pays de l'ASEAN exigent ce prérequis car ils préfèrent se référer à une autorité dont l'expertise est reconnue. Pour rappel, seules deux d'entre elles, la Thaïlande et l'Indonésie, possèdent une autorité réglementaire fonctionnelle. Par conséquent, il s'agit de se baser sur l'évaluation qui a déjà été conduite par une autorité reconnue, ce qui leur garantit que le vaccin possède les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité requis.

Pour certaines autorités de l'ASEAN, un fabricant peut procéder directement au nouvel enregistrement d'un vaccin sans avoir obtenue préalablement une autorisation par une agence nationale de référence dans deux cas spécifiques.

Premièrement, cela s'applique pour les trois pays qui possèdent des fabricants locaux capables de produire des vaccins. Ainsi, les producteurs thaïlandais, indonésiens et vietnamiens pourront bénéficier d'un enregistrement direct dans leurs autorités respectives. On peut alors présumer que l'évaluation conduite sera beaucoup plus longue que celle réalisée pour un vaccin qui bénéficie d'une AMM de référence, et que la nature de la documentation à fournir sera plus complète. En revanche, ces trois autorités imposeront la présentation d'une AMM de référence pour démarrer l'évaluation d'un nouveau vaccin produit par un fabricant étranger.

Le deuxième cas de figure concerne Singapour qui fait figure d'exception de la zone : un fabricant étranger peut déposer son dossier sans AMM de référence. Il passe alors par une procédure différente – *full evaluation* – d'une durée de deux ans et demie où les redevances sont plus importantes car l'autorité nationale fait appel à des évaluateurs extérieurs.

B. Cartographie des exigences des pays de l'ASEAN

L'ASEAN est caractérisée par une diversité de maturité réglementaire dans l'évaluation des médicaments et des niveaux d'exigence requis. L'analyse de la documentation demandée par les autorités, des délais d'évaluation imposés ou encore de la nature des questions posées aux fabricants lors d'un enregistrement permettent d'identifier rapidement la maturité des autorités réglementaires locales.

1. Le dossier technique

Nous allons tout d'abord nous intéresser à la structure et aux différents éléments qui constituent un dossier technique de mise sur le marché. C'est ce dossier qui sera par la suite déposé auprès de l'autorité de santé pour répondre à la procédure d'enregistrement nationale.

1.1 L'ASEAN Common Technical Document (ACTD)

Un format de dossier produit harmonisé, le *Common Technical Document* (CTD) (71) a été adopté entre les pays membres de l'ICH et constitue aujourd'hui le format de référence pour les soumissions de produits pharmaceutiques dans le monde entier. Ce document est articulé en plusieurs modules tels que schématisé dans la figure 24 et est utilisé par l'ensemble des entreprises pharmaceutiques et les autorités de santé membres de l'ICH. Les pays ont souhaité harmoniser ce format pour diminuer le temps et les ressources et ainsi faciliter l'évaluation du dossier.

Cependant, l'ensemble des membres de l'ASEAN ont adopté en 2003 un nouveau format : l'ASEAN-CTD (72) (Figure 24). Ce document n'a pas encore été intégré dans la totalité des pays. Les autorités de santé du Vietnam, de Singapour et du Myanmar imposent le reformatage en ASEAN-CTD pour l'ensemble des soumissions alors que les autres autorités tolèrent encore l'ICH-CTD et sont relativement plus conciliantes pour les produits biologiques.

Ces deux formats ne donnent pas d'indications sur le contenu du dossier mais sur le nombre d'informations qui sont requises par les autorités de santé lors des évaluations. L'ACTD découle principalement d'un réagencement des informations contenues dans l'ICH-CTD (73). Seules certaines exigences propres aux pays de l'ASEAN subsistent et se répertorient au sein du module 1 de cet autre format.

Un tableau comparatif de l'ensemble des sections de l'ICH-CTD et de l'ACTD est indiqué en annexe I du document.

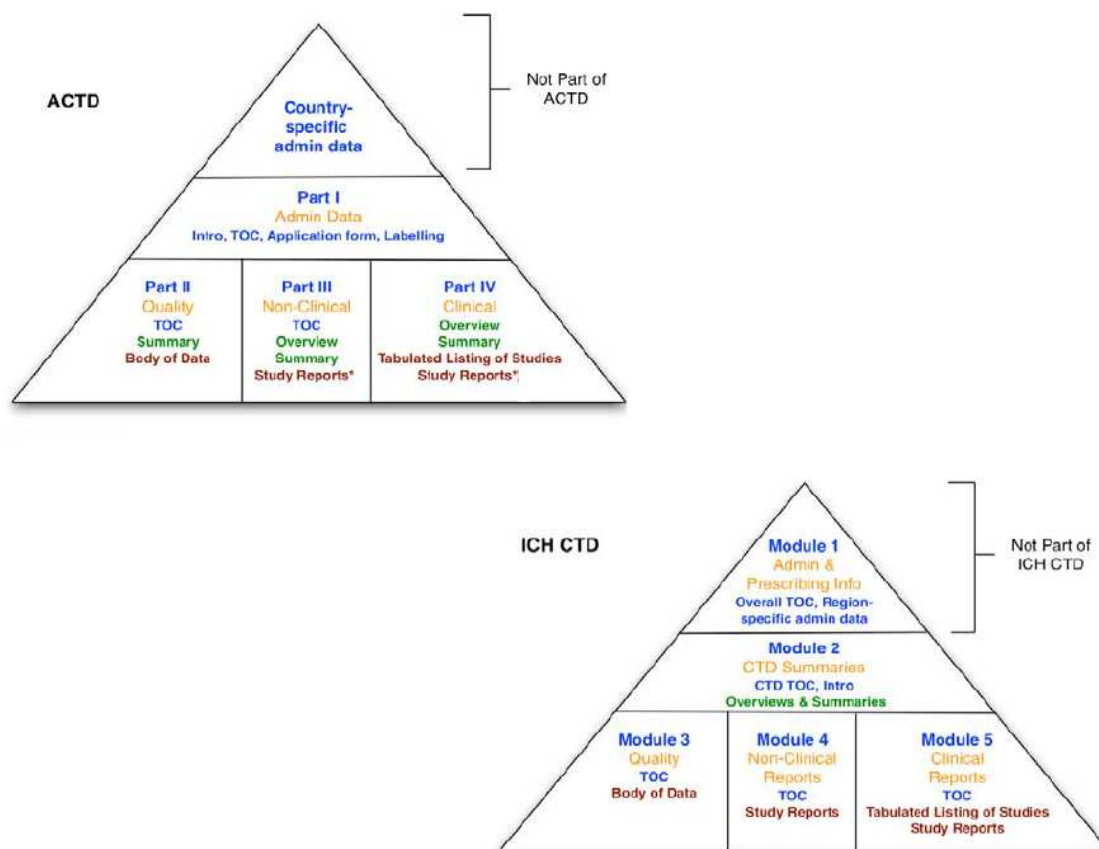


Figure 24 : Structure de l'ACTD et de l'ICH-CTD, d'après (73)

1.2 Les éléments de l'ICH-CTD requis par les pays de l'ASEAN

La documentation requise est spécifique à chaque pays de l'ASEAN (Tableau 9). Cette analyse se base sur le format de l'ICH-CTD dans la mesure où il est toléré dans la majorité des pays de la zone et qu'il est possible d'établir une correspondance avec l'ASEAN-CTD.

Pays	Dossier				Test de libération des lots
	Chimie – Pharmacie		Non Clinique	Clinique	
	Substance médicamenteuse	Produit fini			
Singapour	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Rapport d’experts sur la documentation pharmaco-toxicologique (Module 2)	Rapports des études d’efficacité et de sécurité (module 5) PSURs PGR*	non
Philippines	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Non	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2) PSURs	Non
Indonésie	Module 3 complet ICH-CTD	Module 3 complet ICH-CTD	Module 4 complet	Module 5 complet Publications	Oui – local
Malaisie	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Module 3 complet Rapport d’experts sur la documentation CMC	Module 4 complet	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2) PSURs Publications	Oui – du pays de référence
Brunei	Module 3 complet	Module 3 complet	Non	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2) PSURs Au moins 3 publications	Non
Cambodge	Module 3 complet	Module 3 complet	Module 4 complet	Module 5 complet	Non
Laos	Module 3 complet	Module 3 à l’exception du contrôle des intermédiaires du produit fini et des articles de conditionnement	Résumé des études non cliniques (Module 4)	Résumé des études cliniques (module 5)	Non
Myanmar	Module 3 à l’exception des données de stabilité	Module 3 complet	Rapport d’experts sur la documentation pharmaco-toxicologique (Module 2)	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2)	Non
Thaïlande	Module 3 complet	Module 3 complet	Module 4 complet	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2) Rapports des études d’efficacité et de sécurité (module 5) PSURs	Oui – local et du pays de référence
Vietnam	Module 3 complet	Module 3 complet	Rapport d’experts sur la documentation pharmaco-toxicologique (Module 2)	Rapport d’experts sur la documentation clinique (module 2) PSURs Publications Données d’essais cliniques (phase 2 et 3) sur la population Vietnamiennne	Oui – local et du pays de référence

* si disponible

CMC : Chemistry, Manufacturing and Controls

PSURs : Periodic Safety Update Reports

PGR : Plan de Gestion des Risques

Tableau 9 : Dossier produit exigé par les autorités réglementaires de l'ASEAN lors de l'enregistrement d'un nouveau vaccin

1.2.1 Données chimiques et pharmaceutiques

Les données chimiques et pharmaceutiques du médicament présentes dans le module 3 du dossier produit sont généralement le premier type d'informations demandées par les autorités de santé. Elles regroupent notamment des données sur la qualité du produit (de la substance active au produit final), sa composition, son procédé de fabrication, les contrôles associés pour tester le médicament et l'étude de sa stabilité pour définir sa date de péremption. Ainsi, à l'exception du Laos et du Myanmar, l'ensemble des pays exigent la totalité des données présentes dans le module 3 de l'ICH-CTD.

Dans le cas des vaccins, il est demandé au fabricant que chaque lot du produit soit analysé par un laboratoire de contrôle officiel pour être libéré sur le marché, en plus du contrôle pharmaceutique effectué après la fabrication du médicament. Le Vietnam et la Thaïlande sont les deux seules autorités de santé de l'ASEAN à pratiquer une libération des lots de vaccin par le laboratoire national agréé. Il s'agit d'une libération officielle des lots.

Pour le Vietnam (74), le NICVB – laboratoire national Vietnamien – effectue depuis peu un contrôle-qualité avant chaque enregistrement et renouvellement du vaccin. Le laboratoire va reproduire les techniques de contrôle contenues dans le dossier produit pour vérifier les spécifications choisies par le fabricant sur une durée moyenne de quatre à six mois. Il s'avère que les autorités nationales ont actuellement des difficultés à réaliser certains tests, ce qui alourdi et ralentit les procédures réglementaires.

La Thaïlande demande quant à elle les procédures opératoires standards très détaillées, voir les techniques des laboratoires, confidentielles la majorité du temps. C'est un moyen de former leur personnel aux nouvelles techniques de contrôle des médicaments.

Concernant l'Indonésie, l'autorité nationale ne teste que les vaccins qui proviennent des fabricants locaux. Cependant, pour les fabricants étrangers et pour chaque importation, un contrôle compare les spécifications mentionnées sur les certificats des tests effectués par le producteur accompagnant chaque lot avec le certificat national officiel de l'autorité de référence.

1.2.2 Données cliniques et non cliniques

1.2.2.1 Exigence des pays

Concernant les données cliniques et non cliniques, il y a deux types d'autorités :

- les agences qui exigent la soumission de l'ensemble des études qui ont été réalisées sur le produit (répertoriées dans les modules 4 et 5) ;
- les agences qui se contentent des résumés des études cliniques et non cliniques et des rapports d'expert certifiant la qualité et l'exactitude des études réalisées sur le produit (modules 2.4 et 2.5).

Au sein du module 4, on retrouve les études pharmacologiques, toxicologiques et pharmacocinétiques, dites non cliniques car elles sont réalisées chez l'animal. A l'exception de Brunei et des Philippines, les pays exigent à minima la soumission des résumés d'études non cliniques. Actuellement, seul l'Indonésie, la Malaisie, la Thaïlande et le Cambodge demandent l'ensemble des données du module 4. On peut noter que la Thaïlande et l'Indonésie sont les deux autorités fonctionnelles de la zone, qui possèdent donc des experts qualifiés pour analyser ces données.

Les exigences des pays en matière d'études cliniques sont également différentes. Le Cambodge, l'Indonésie, la Thaïlande et Singapour exigent l'ensemble des rapports des études d'efficacité et de sécurité réalisées chez l'homme, regroupés au sein du module 5. Les Philippines, le Laos et le Myanmar demandent uniquement les rapports des experts, avec en supplément des publications cliniques pour la Malaisie et Brunei.

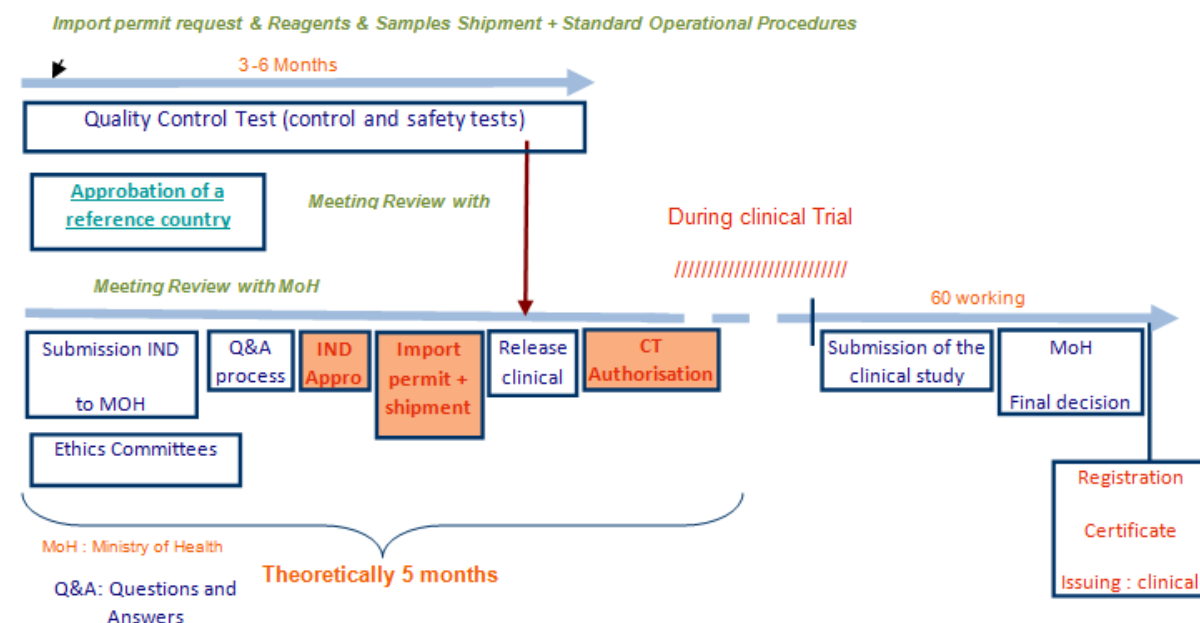
La plupart des pays à l'exception du Myanmar, du Cambodge et du Laos, demandent la soumission des *Pharmacovigilance Safety Update Reports* (PSURs) qui résument les données de pharmacovigilance récoltées sur la population à grande échelle une fois le médicament commercialisé. Pour l'OMS, la surveillance post-commercialisation est un indicateur de la fonctionnalité d'une autorité.

1.2.2.2 Les essais cliniques au Vietnam

Le Vietnam est le seul pays de la zone à demander la réalisation d'études cliniques sur sa population. Ainsi, la ligne directrice ICH E5 (R) « Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data » (75) évoque l'existence possible de variabilités dans la pharmacocinétique de la molécule selon les différentes ethnies. Cette ligne directrice indique les facteurs à prendre en considération par le fabricant pour établir les impacts de l'ethnie sur les propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et thérapeutiques du médicament. Cette analyse apporte les éléments permettant d'évaluer la sensibilité du médicament à ces différents facteurs et donc la nécessité de réaliser une ou plusieurs études complémentaires.

Malgré ces recommandations, certains pays tels que le Vietnam et l'Inde, imposent que leurs populations soient testées dans les essais cliniques, et ceci en dépit de l'absence de variabilités ethniques identifiées.

Une nouvelle directive (76) a été mise en place au Vietnam pour notamment revoir la position des autorités sur la conduite des essais cliniques. La procédure pour réaliser un essai clinique au Vietnam s'articule comme indiquée dans la figure 25.



MoH : Ministry of Health

Figure 25 : la procédure d'essais clinique au Vietnam

Auparavant, l'autorité exigeait la réalisation d'une étude de Phase III de sécurité et de d'immunogénicité sur cent patients vietnamiens. Aussi, pour répondre stratégiquement à cette exigence, il était intéressant d'intégrer le Vietnam dans le développement global du médicament, en ajoutant un bras d'une étude de Phase III sur la population locale. Cette disposition permettait alors de se dispenser de la réalisation d'une étude complète de sécurité et d'immunogénicité longue et coûteuse et de ne prévoir par la suite que la mise en place d'une étude complémentaire de tolérance chez cinquante sujets pour répondre aux requis cliniques du pays.

Cependant, l'arrivée de cette nouvelle réglementation locale a durci les exigences, imposant la mise en place d'essais cliniques locaux lors de changement de formulation du produit ou du procédé de fabrication, même mineur.

Pour l'enregistrement d'un nouveau vaccin, le Vietnam demande maintenant la réalisation d'un développement clinique complet sur sa population (phases I, II et III) sauf si le produit est déjà enregistré dans un pays de référence depuis plus de cinq ans. Les études cliniques sont très coûteuses pour une entreprise pharmaceutique et ces mesures s'avèrent difficilement réalisables.

Les représentants des entreprises pharmaceutiques locales du pays se sont manifestés pour exprimer la difficulté de tenir de telles exigences. Il pourrait s'avérer que le Vietnam ne voit pas l'arrivée de nouveaux produits dans son pays avant cinq ans pour s'exempter de la réalisation d'un développement clinique complet. Cela représente un retard systématique de l'accès des vaccins dans leur pays. Les associations des fabricants locaux ont également alerté sur la grande difficulté de maintenir les licences si un nouvel essai clinique s'impose à chaque changement de procédé.

Suite à de nombreux échanges, les autorités sont aujourd'hui restées relativement strictes et ont uniquement ouvert la porte à des discussions possibles de chaque situation au cas par cas. L'OMS s'est également interrogée sur le rationnel de cette nouvelle directive et a entrepris certaines démarches auprès de l'autorité nationale.

1.3 Preuve d'enregistrement dans un pays de référence

Il existe différents documents attestant qu'un produit a bien été approuvé par une autorité de référence. Le fabricant peut transmettre une copie de l'approbation obtenue, un certificat de libre vente (CLV) ou un certificat pharmaceutique du produit (CPP) (77).

Les CLVs et CPPs correspondent à des documents officiels émis par une autorité de santé où le produit est enregistré et approuvé. Un CLV n'est pas spécifique à un pays, à l'inverse d'un CPP, où il est mentionné le pays pour lequel il est destiné. Les deux documents contiennent les certificats BPF du (des) site(s) de fabrication ainsi que l'autorisation de mise sur le marché du pays exportateur.

Le CPP a été établi sur initiative de l'OMS pour faciliter l'importation des produits de santé incluant les produits biologiques entre pays et ainsi simplifier les formalités d'enregistrement. Le pays qui souhaite importer le produit se réfère alors au certificat issu par l'autorité réglementaire responsable dans le pays de fabrication, statuant que celui-ci est de qualité et qu'il respecte les normes internationales en vigueur.

Les autorités peuvent exiger la liste des pays où le produit a été préalablement approuvé, s'il y a eu des retraits ou des refus par une autre autorité de santé.

Le tableau 10 indique la nature des documents demandés par les autorités de la zone au moment de la soumission du dossier. La plupart des pays de l'ASEAN demande un CLV ou un CPP pour enregistrer un nouveau vaccin.

Pays	CLV/ CPP	Liste des pays où le produit a été approuvé	Déclaration que le produit n'a pas été rejeté /retiré par un autre pays	Copie d'une approbation
Singapour	Oui	Oui	Oui	Oui
Philippines	Oui	Oui	Non	Non
Indonésie	Oui	Oui	Non	Non
Malaisie	Oui	Statut dans ces 3 pays de référence : Singapour, Malaisie et Australie	Non	Non
Brunei	Oui	Non	Non	Approbation de 3 pays de référence dans le cadre d'une MRP
Cambodge	Oui	Non	Non	Non
Laos	Oui	Oui	Non	Non
Myanmar	Oui	Non	Non	Non
Thaïlande	Oui	Oui	Non	Non
Vietnam	Oui	Oui	Non	Non

*MRP : mutual recognition procedure

Tableau 10 : Documents exigés par les différentes autorités réglementaires de l'ASEAN lors d'un nouvel enregistrement d'un vaccin pour démontrer le statut du médicament dans un autre pays de référence

2. Documents et éléments additionnels requis lors d'un nouvel enregistrement

Les pays de l'ASEAN demandent de manière générale plus de documents que ceux requis pour un dossier d'AMM en Europe. Cela peut être une description du système d'attribution des lots pharmaceutiques ou encore le nombre de doses distribuées dans les autres pays où le produit est commercialisé sur les cinq dernières années.

Cette particularité reflète une différence d'expertise et de ressources entre chaque pays de l'ASEAN. Le tableau 11 liste les documents additionnels exigés pour l'enregistrement d'un nouveau vaccin dans chaque pays membre de l'ASEAN.

Pays	Procuration	Certificat de contrôle / Libération des lots	Réactifs / échantillons	Article de Conditionnement	Certificat BPF/ Site Master File	Autres
Singapour	Oui	Certificat d'analyse du produit fini	Non	Oui Déclaration que la traduction des articles de conditionnement est conforme aux textes d'origine	Certificat BPF Déclaration des sites de fabrication	Dossier de lot vierge Déclaration du système d'attribution des numéros de lot
Philippines	Oui	Certificats d'analyse du produit fini	Oui	Oui	Certificat BPF en l'absence de CPP	Liste des matières premières d'origine animale Certificat du nom commercial Procédure de la chaîne du froid
Indonésie	Oui	Certificats d'analyse du produit fini	Oui	Oui (pays d'origine)	Certificat BPF SMF incluant le dernier rapport d'inspection pour un nouveau site de fabrication License du site de fabrication	License de fabrication Rapport d'évaluation si procédure Européenne Liste des matières premières d'origine animale (nom, adresse, pays d'origine) Organigramme de la fabrication
Malaisie	Oui	Certificats d'analyse du produit fini Certificat de libération des lots	Non	Oui	Non	-
Brunei	Non	Certificat d'analyse du produit fini	Non	Oui - articles de conditionnement de 3 pays de référence	Non	Liste des matières premières d'origine animale bovine
Cambodge	Oui	Non	Non	Non	Oui	-
Laos	Oui	Certificat d'analyse du produit fini	Oui	Oui	Certificat BPF SMF License d'importation	-
Myanmar	Oui	Non	Oui	Oui	Certificat BPF License de	-

					fabrication	
Thaïlande	-	Certificat d'analyse du produit fini et des matières premières	Oui	Oui	-	Données de stabilité
Vietnam	Oui	Certificat d'analyse du produit fini Certificat de libération des lots	Oui	Oui	Certificat BPF Déclaration des sites de fabrication	Déclaration du système d'attribution des numéros de lot Certificat de marque Propriété du nom commercial au Vietnam Nombre de doses distribuées dans le pays d'origine et dans les autres pays sur les 5 dernières années Etat de la production sur les 5 dernières années

Tableau 11 : Documents additionnels exigés lors de l'enregistrement d'un nouveau vaccin en ASEAN

C. Délais d'obtention d'une AMM

Les délais d'évaluation d'un nouveau vaccin en ASEAN varient en fonction des autorités nationales. Le tableau 12 récapitule les durées moyennes observées pour enregistrer un nouveau produit.

Pays	Délai d'obtention d'une approbation	Durée de validité d'une AMM
Brunei	Nouvelle réglementation en cours	Nouvelle réglementation en cours
Cambodge	8 mois	5 ans
Indonésie	2 ans	5 ans
Laos	8 mois	3 ans
Malaisie	13,5 mois	5 ans
Myanmar	18 à 22 mois*	5 ans
Philippines	3 à 12 mois	3 (monitored release) à 5 ans (Initial General Use)
Singapour	12 mois	Pas de renouvellement
Thaïlande	12 à 18 mois	Pas de renouvellement
Vietnam	6 mois	5 ans

* en fonction de la date des commissions fixées tous les 6 mois

Tableau 12 : Comparaison des délais d'obtention et des durées de validité d'une AMM pour un vaccin

Les délais d'évaluation de la Malaisie, de la Thaïlande et de Singapour sont plus importants (durée supérieure à 12 mois) car ils analysent le dossier de manière approfondie, ce qui aboutit souvent à de nombreuses questions posées aux fabricants.

Les délais prennent en compte les questions-réponses entre fabricants et autorités de santé pendant l'évaluation mais également la lenteur administrative ou le manque de ressources pour évaluer le dossier-produit. C'est pourquoi un délai de vingt-deux mois et deux ans sont observés en moyenne au Myanmar et en Indonésie.

Pour les pays de l'ASEAN, à l'exception de la Thaïlande, de la Malaisie et de Singapour, où une simple procédure administrative est demandée, il n'existe pas de durée illimitée du produit mais un

renouvellement tous les 3 à 5 ans selon les pays. A noter que le contenu des dossiers de renouvellement est également variable selon les pays membres.

D. Conclusion : Difficultés actuelles rencontrées lors des dépôts nationaux

La première observation démontre que l'ensemble des pays de l'ASEAN demandent la soumission de dossiers particulièrement complets en comparaison avec ce qui est exigé dans les pays membres d'ICH. La Thaïlande, la Malaisie, l'Indonésie et le Cambodge font partis des quatre pays qui exigent d'importantes données, notamment cliniques et non-cliniques. Le Vietnam a également des revendications administratives très élevées, cependant, on peut se poser la question de l'utilité de l'ensemble des documents additionnels demandés.

Au vu des retours d'expérience auxquels j'ai été confrontée en ASEAN et des réglementations existantes dans chaque pays, Singapour, la Malaisie et la Thaïlande font partis des pays où la réglementation pharmaceutique est la plus évoluée de la zone. Les délais d'évaluation des autorités de santé ainsi que la nature des questions posées aux industriels confirment cette approche. Il est donc important de faire un parallèle entre la documentation exigée et les questions posées par les autorités pendant les procédures d'évaluation. En effet, on peut constater que les questions techniques ne sont pas toujours cohérentes et pertinentes ou qu'elles peuvent s'avérer inexistantes pour certains des membres de l'ASEAN (Myanmar, Cambodge et Laos).

Ainsi, de nombreux pays vont demander une documentation très complète du dossier scientifique, à l'exemple du Cambodge. Cependant, un pays peut toujours demander de la documentation sans avoir forcément les capacités et les ressources pour les évaluer. En dehors de la Malaisie, de la Thaïlande et de Singapour, la plupart des questions posées par les agences se réfèrent essentiellement à une vérification que l'ensemble des pièces constitutives du dossier exigées sont bien présentes. Les AMMs sont alors obtenues avec des délais beaucoup plus rapides, en moyenne de huit mois pour ces différents pays et sans questions techniques sur le dossier.

L'Indonésie est l'une des deux autorités fonctionnelles de la zone, cependant, les retours des entreprises pharmaceutiques et des associations de fabricants semblent montrer qu'elle n'est pas toujours en mesure de conduire une évaluation de qualité des vaccins. Dans la majorité des cas, les délais d'évaluation annoncés par les autorités ne sont pas respectés et la nature des questions semblent démontrer que seule une vérification administrative est également réalisée.

Le Vietnam, quant à lui, possède une autorité en développement avec un objectif de fonctionnalité prévu pour 2015. L'évaluation conduite et les questions posées par les autorités deviennent de plus en plus techniques, notamment sur les méthodes d'analyse et de contrôle des produits pharmaceutiques, mais s'avèrent souvent basiques et incohérentes. Lors de mon expérience en Asie du Sud Est, les autorités vietnamiennes nous ont demandé quelle était la référence d'un test basique décrit dans les standards de l'OMS¹ ou d'expliquer comment mesurer un pH dans une solution.

¹ L'OMS a développé des recommandations harmonisées pour la production et le contrôle qualité des vaccins. Ces documents sont disponibles sur le site internet de l'OMS et sont publiés par le département ECBS dans les « WHO technical report series » (120).

Les différences de réglementation, d'expertise et d'évaluation entre l'ensemble des pays sont donc très importantes. Après Singapour, la Thaïlande et la Malaisie, on peut nommer les autorités de l'Indonésie, des Philippines et du Vietnam, pays intermédiaires de la zone. L'autorité des Philippines a le projet de rentrer dans le programme IDP afin de devenir fonctionnelle. Quant à l'Indonésie, malgré sa fonctionnalité et l'existence de quelques experts très qualifiés, elle manque des ressources nécessaires pour mener à bien un travail opérationnel. Concernant le Vietnam, il possède des exigences relativement strictes, c'est notamment la seule autorité de l'ASEAN à demander la conduite d'essais cliniques locaux, malgré le peu d'experts réellement qualifiés pour évaluer ce type de données. De plus, l'ensemble de sa réglementation paraît peu cohérente sur les aspects cliniques et analytiques. Au vu de l'ensemble des exigences spécifiques, on peut se poser la question d'une éventuelle volonté de se différencier par rapport aux autres membres de la zone.

De l'autre côté, on retrouve Brunei, le Cambodge, le Laos et le Myanmar, pays de l'ASEAN où les autorités de santé n'ont pas les capacités d'expertise et les ressources nécessaires pour conduire une évaluation suffisante.

Cela explique donc pourquoi, à l'exception de Singapour, les réglementations nationales imposent aux fabricants étrangers d'avoir au préalable enregistré le vaccin dans un pays de référence avant de pouvoir envisager un accès dans leur pays. Cependant, malgré cette évaluation préalable, les autorités réglementaires de l'ASEAN imposent d'autres exigences aux fabricants, souvent strictes et difficilement réalisables. Ainsi, ces pays souhaitent à la fois conduire leur propre évaluation du médicament, même s'ils n'ont pas forcément les moyens de la réaliser, mais ils veulent également se garantir d'une évaluation parallèle dans un autre pays dit de référence.

A noter également que les membres de l'ASEAN ont des différences en termes de critères pour définir l'autorité de référence. Cela implique donc aux industriels d'anticiper les pays dans lesquels ils planifient d'enregistrer leur médicament. En effet, l'autorisation du pays d'origine ne sera pas automatiquement acceptée comme AMM de référence pour les autres pays de la zone.

En conclusion, le manque d'harmonisation et les différences de réglementations entre l'ensemble des pays de l'ASEAN, tant sur la préparation des dossiers à soumettre et des exigences demandées que sur les différents délais d'évaluation entraînent rapidement des conséquences sur l'accès des vaccins au marché. Si les contraintes réglementaires sont trop importantes, un producteur peut décider de favoriser un enregistrement dans un pays où les procédures d'évaluation sont transparentes.

E. Au vu de l'ensemble de ces difficultés : un projet d'harmonisation

Les pays de l'Asie du Sud Est sont rentrés dans un processus d'harmonisation, à la fois économique et politique, et ont créé la communauté de l'ASEAN.

La libre circulation des produits de santé au sein de l'ASEAN fait partie des objectifs de cette harmonisation. Nous allons donc examiner comment ce projet d'harmonisation a une influence directe sur les procédures d'enregistrement des différents pays de l'Asie du Sud Est et expliquer comment s'oriente aujourd'hui l'accès au marché des vaccins au sein de cette communauté.

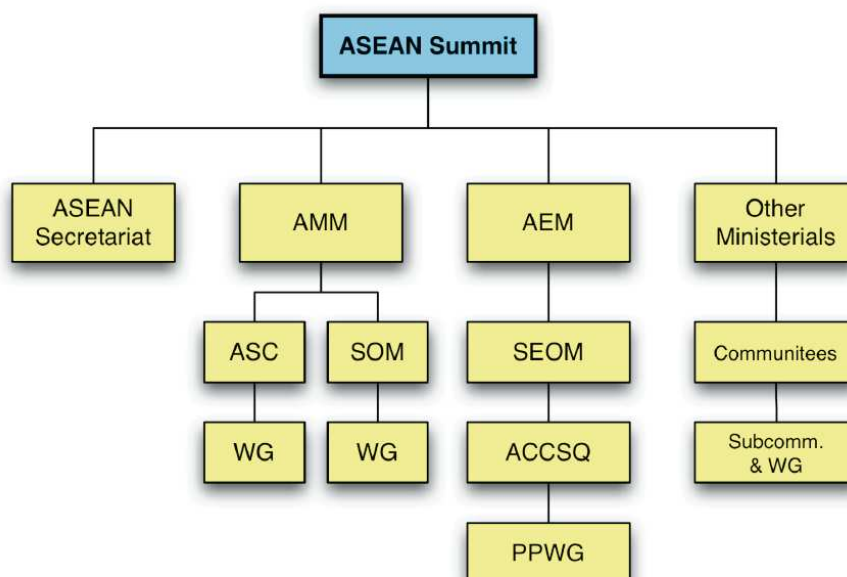
1. Contexte

Ce paragraphe décrit comment s'est mis en place le projet d'harmonisation des réglementations pharmaceutiques au sein de l'ASEAN, via la création et la définition des activités de l'ACCSQ PPWG.

1.1 La création de l'ACCSQ PPWG

Suite à la création de la communauté de l'ASEAN dans les années 1990, la volonté de concevoir une zone de libre échange a imposé aux pays la définition de critères communs pour uniformiser leurs standards de qualité. L'harmonisation du secteur pharmaceutique s'est donc révélée critique pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments et ainsi protéger la Santé Publique au sein de la région.

En 1992, lorsque la zone de libre échange AFTA a été créée, un comité chargé de contrôler les produits pouvant circuler librement en ASEAN s'est constitué : *ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality* (ACCSQ) (Figure 26).



AEM	ASEAN Economic Ministers
AMM	ASEAN Ministerial Meeting
SEOM	Senior Economic Officials Meeting
ASC	ASEAN Standing Committee
SOM	Senior Officials Meeting
ACCSQ	ASEAN Consultative Committee on Standards and Quality
WG	Working Group

Figure 26 : Organisation des différents comités de l'ASEAN (78)

En 1999, lors de sa 13^e réunion, l'ACCSQ a proposé la mise en place sous sa responsabilité d'un groupe de travail dédié aux produits pharmaceutiques : le *Pharmaceutical Product Working Group* (PPWG) (Figure 27).

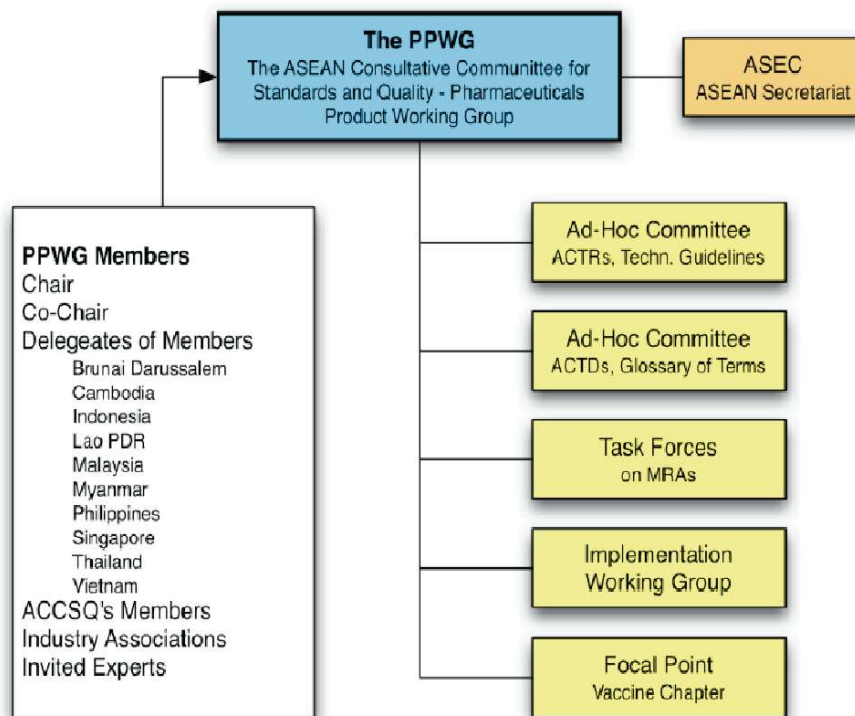


Figure 27 : Structure et organisation de l'ACCSQ PPWG (78)

L'objectif de l'ACCSQ PPWG est d'organiser l'harmonisation des réglementations pharmaceutiques des pays de l'ASEAN. Le comité se réunit deux fois par an avec les membres des autorités de santé des dix pays où l'OMS et les représentants de l'industrie pharmaceutique locale sont invités.

Lors de ces réunions, les réglementations de chaque pays membre sont étudiées et une analyse comparative des prérequis locaux est effectuée. Pour chaque sujet clé, des pays meneurs sont identifiés afin de coordonner les travaux à réaliser et d'émettre des propositions dans leur domaine, qui feront l'objet par la suite de discussions lors des réunions biannuelles.

1.2 Les principales activités du PPWG

Les quatre principales activités du PPWG sont :

- La mise en place d'un dossier d'enregistrement harmonisé (ASEAN-CTD) et son application dans les dix pays membres ;
- La mise en place d'un système de pharmacovigilance ;
- L'ébauche d'une réglementation commune sur les médicaments, dont notamment les vaccins ;
- L'établissement d'Accords de Reconnaissance Mutuelle.

L'objectif final de cette harmonisation est d'aboutir à un enregistrement unique d'un médicament pour l'ensemble des dix pays, tel qu'il existe actuellement dans l'Union Européenne. Il s'agirait d'une seule évaluation d'un même dossier, sans exigences spécifiques par pays (79), dont l'AMM s'appliquerait automatiquement aux dix membres de la zone.

1.3 Le groupe de travail dédié aux produits biologiques

Lors de sa 11^e réunion en mars 2006, le PPWG a commencé à inclure les vaccins dans le processus d'harmonisation (80). Au vu des nombreuses particularités de ces produits, un chapitre spécifique aux vaccins a été ouvert. Les deux pays meneurs alors nommés ont été la Thaïlande et l'Indonésie. Singapour a ensuite pris la relève de la Thaïlande.

Les différents objectifs définis ont été :

- La formation des autorités réglementaires,
- La recherche de ressources financières,
- Le partage de connaissances, d'informations et la communication entre les pays membres,
- Le renforcement des réglementations sur les vaccins des différents pays de l'ASEAN.

Lors de la 15^e réunion en juillet 2008, aucune activité à propos des biologiques n'avait été planifiée (81). Jusqu'alors, seuls des questionnaires sur les réglementations existantes en termes d'essais cliniques sur les vaccins avaient été réalisés et relevaient les nombreuses lacunes existantes.

Lors de la 19^e réunion de l'ACCSQ PPWG à Bangkok en juillet 2012 (82), un groupe de travail spécifique aux produits biologiques a été créé. Les vaccins ont été réaffirmés en tant que priorité vis-à-vis des bio similaires et des produits sanguins.

Il a été décidé d'identifier les exigences spécifiques aux biologiques et de commencer la mise en place de lignes directrices harmonisées pour les études de stabilité, l'évaluation de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité des vaccins. L'*ASEAN Pharmaceutical Research Industry Association* (APRIA), représentant des industries locales, a insisté sur l'intérêt de capitaliser sur les références internationales existantes (OMS, lignes directrices ICH, etc.) pour définir les futurs requis des produits biologiques.

En parallèle, l'APRIA et l'OMS ont évoqué la nécessité d'organiser des formations sur les produits biologiques pour renforcer les capacités des autorités de santé afin d'assurer une compréhension et une interprétation cohérentes entre les industriels et les régulateurs.

2. Intérêts pour l'accès aux marchés des vaccins

Entre la quasi-absence pour certains pays et l'importante différence des réglementations entre les membres de l'ASEAN, le processus d'harmonisation pourrait à terme simplifier la préparation des dossiers de soumission pour les entreprises pharmaceutiques.

Au vu du manque de ressources financières et humaines de certains pays, la mise en commun des évaluations permettraient également de capitaliser sur les experts existants dans les autorités de santé, tout en permettant aux autres d'acquérir de nouvelles compétences. Cette entraide bénéficierait directement aux pays les moins matures de la zone et élèverait les standards et les critères d'évaluation de l'ensemble de la région de l'ASEAN.

L'harmonisation des exigences diminuerait les délais de développement et de préparation des dossiers produits du côté des fabricants, ce qui pourrait faciliter l'accès des vaccins aux populations de l'ASEAN.

3. Situation en 2012

Aujourd'hui, l'harmonisation pharmaceutique en ASEAN n'est qu'un commencement. Pour les vaccins, la complexité de ces produits accentue les retards de connaissances et les lacunes des autorités de santé et des fabricants locaux.

Au lieu de s'appuyer sur les standards internationaux déjà existants, les pays de l'ASEAN créent de nouvelles exigences (ex : nouvelle condition pour les études de stabilité), développent un format spécifique de dossier, l'ASEAN-CTD, multipliant encore et encore les difficultés pour les fabricants.

Les pays moteurs de la zone (la Thaïlande, Singapour, la Malaisie, les Philippines et l'Indonésie) ne s'impliquent pas toujours dans le processus d'harmonisation, car il se révèle moins intéressant pour eux comparé aux autres pays qui manquent de ressources, de connaissances et de réglementations cohérentes et bien définies. Le Vietnam, au contraire, cherche à se différencier de ses pays voisins, sa nouvelle réglementation sur les essais cliniques devenant plus contraignante. Il se distingue une fois de plus des standards définis par les autres pays de l'ASEAN.

La coopération des partenaires extérieurs comme l'OMS, l'Union Européenne, les États-Unis ou encore les organisations non gouvernementales renforcent leurs soutiens financiers et leurs suivis des autorités de santé locales (formations, etc.). Les représentants des entreprises pharmaceutiques, tels que l'APRIA ou les multinationales affichent leurs positions et leurs supports. Ils ont en effet tout intérêt à orienter dans leur sens les nouvelles exigences qui leurs seront imposées.

Mais jusqu'où aller dans le soutien de l'harmonisation si les membres même de l'ASEAN stagnent dans l'avancée du processus ? Les différences d'approches dans la conception de l'harmonisation entre les pays restent aujourd'hui majeures et sont un frein réel dans l'aboutissement d'une reconnaissance mutuelle des produits pharmaceutiques entre ces dix pays.

III- Enregistrement sur la base d'un article 58

Dans le but de faciliter l'accès des vaccins dans les pays émergents, l'Agence Européenne du Médicament et l'OMS ont créé une procédure appelée l'Article 58. Nous allons dans un premier temps définir cette procédure et expliquer pourquoi elle a été mise en place en Europe.

Puis, nous étudierons comment se déroule la procédure de l'Article 58 entre l'Agence Européenne du Médicament et l'OMS.

Enfin, nous évoquerons les difficultés actuelles rencontrées par les fabricants de vaccins qui souhaitent utiliser cette procédure au sein des pays de l'ASEAN.

A. Définition

L'article 58 de la réglementation EC/726/2004 correspond à une évaluation scientifique par le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA – *European Medicinal Agency*) en collaboration avec l'OMS dans le but de commercialiser le médicament en dehors de la communauté européenne. Le mode de fonctionnement de cet article est explicité dans la ligne directrice EMEA/CHMP/5579/04 de mai 2005 « *Guideline on procedural aspects regarding a CHMP opinion in the context of cooperation with WHO for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the Community* ».

L'objectif principal de cette procédure est d'aboutir à une commercialisation en dehors de la communauté Européenne tout en gardant les mêmes standards de qualité, d'efficacité et de sécurité que la procédure centralisée européenne.

B. Aux origines

L'Article 58 est une procédure qui existe uniquement en Europe. Elle répond notamment à un besoin des fabricants de vaccins de simplifier l'accès au marché dans les pays émergents.

Son adoption s'explique par la mise en place en Europe de la *sunset clause*. Nous allons définir cette clause européenne et expliquer quelles sont les problématiques qui en ont découlées pour les entreprises pharmaceutiques qui souhaitent développer des vaccins pour les pays émergents.

1. La sunset clause – Caducité d'une autorisation de mise sur le marché

Nous allons examiner comment cette clause a été mise en place en Europe et quelles sont ses conditions d'application.

1.1 Sa mise en place

L'article 54 de la directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 (83) définissait une autorisation de mise sur le marché comme « valable pour cinq ans et renouvelable par périodes de cinq ans, sur demande introduite par le titulaire au moins trois mois avant la date d'expiration, après examen par l'autorité compétente d'un dossier reprenant notamment l'état des données de la pharmacovigilance et les autres informations pertinentes pour la surveillance du médicament ».

La nouvelle réglementation pharmaceutique européenne entrée en vigueur le 30 octobre 2005 (84) a modifié les règles relatives à la durée de validité d'une AMM. En effet, suite à un constat, les procédures de renouvellement résultaient de moins en moins d'une réévaluation scientifique par les autorités de santé mais d'avantage d'une simple procédure administrative, coûteuse en ressources pour les autorités compétentes et en charges financières pour les fabricants (85). Entre temps, les autorités de santé ont développé des systèmes de pharmacovigilance de plus en plus stricts dans la surveillance des médicaments présents sur le marché. L'intérêt de les réévaluer tous les cinq ans s'est alors révélé limité.

La commission européenne a ainsi décidé de supprimer la limite de validité d'une autorisation une fois le premier renouvellement quinquennal effectué.

En créant cette durée illimitée d'autorisation de mise sur le marché, l'Union Européenne a voulu en contrepartie instaurer une notion de caducité. Auparavant, un fabricant qui n'avait plus d'intérêt commercial n'engageait pas une procédure de renouvellement supplémentaire. L'Europe a donc créé la notion de *sunset clause*. Ainsi, si le producteur ne commercialise pas le produit pendant trois années consécutives sur le territoire de l'UE, l'autorisation ne devient plus valable. Les instructions de cette directive de 2005 s'appliquent uniquement aux médicaments à usage humain et vétérinaire pour lesquels une AMM a été accordée au niveau national. Cela inclut donc les procédures nationales, les MRP (*Mutual recognition procedure* – procédure de reconnaissance mutuelle) et les DCP (*Decentralised procedure* – procédure décentralisée).

Concernant les médicaments autorisés par l'intermédiaire d'une CP (*Centralized procedure* – Procédure centralisée), l'application de la Sunset clause relève de l'article 14 (4,5 et 6) du Règlement CE N°726/2004 du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004. Ce nouveau règlement est entré en vigueur le 20 Novembre 2005 pour l'ensemble des pays de la communauté européenne.

Quant aux dispositions de l'article 24 de la directive 2001/83/CE du parlement Européen (86), qui définit la notion de caducité et de durée illimitée de l'AMM une fois un premier renouvellement effectué, elles ont dû être transposées en droit national par chaque membre de l'UE avant le 30 octobre 2005 au plus tard.

1.2 Les conditions d'application de la sunset clause

Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché a été accordée, le fabricant doit alors informer l'agence nationale ou l'EMA (cas d'une procédure centralisée) de la date effective de commercialisation du médicament ou de son arrêt temporaire ou définitif (87).

Pour que son AMM ne devienne pas caduque, le médicament doit être présent dans une chaîne de distribution du pays où il est enregistré. Dans le cas de la procédure centralisée, il suffit seulement que le médicament soit commercialisé dans l'un des 27 pays de la communauté européenne pour que son AMM reste valide au terme des trois années consécutives à sa date de commercialisation (88).

Le parlement européen a défini des circonstances exceptionnelles pour lesquelles la clause d'extinction de l'AMM ne s'appliquerait pas (89). Ainsi, deux conditions d'exemption s'appliquent à un médicament enregistré par une procédure centralisée :

- Le médicament doit être utilisé pour une situation d'urgence, en réponse aux menaces de santé publique définies par l'OMS ou par la communauté européenne (décision n°2119/98/CE).
- Pour des médicaments antimicrobiens (antibiotiques, antiviraux ou immunologiques) visant à la prévention et/ou au traitement des maladies causées par des agents bioterroristes en réponse à un besoin de santé publique d'urgence.

Pour l'application aux procédures d'enregistrement de type nationales, il est nécessaire de se référer aux différentes transpositions adoptées pour chaque pays de l'UE afin de connaître les conditions d'exemption qui s'appliquent (90). Dans le décret Français, les produits qui nécessitent une AMM octroyée en France et qui sont destinés uniquement à être exportés dans un pays en dehors de la communauté européenne sont exemptés de la *sunset clause*. Cette dérogation est cependant accordée pour une période ne pouvant pas excéder cinq ans à compter de la date initialement prévue pour la caducité de l'AMM. Au plus tard six mois avant l'échéance de la période de validité de la dérogation, le titulaire doit solliciter une nouvelle demande si les critères d'exemption sont toujours valables (91).

2. Les problématiques soulevées par la mise en place de la sunset clause

A partir de la mise en place de cette notion de caducité, il s'est révélé problématique de pouvoir enregistrer un médicament dans certains pays émergents. En effet, la plupart des pays de l'ASEAN imposent dans leur législation une AMM d'un pays de référence afin de garantir une évaluation selon les standards internationaux définis par l'OMS.

Ainsi, lorsqu'un vaccin était éligible à la procédure centralisée et qu'il n'y avait pas de marché en Europe, la *sunset clause* imposait quant même aux fabricants une commercialisation dans la communauté. C'est à partir de cette constatation que l'EMA a créée, en collaboration avec l'OMS, la procédure de l'article 58.

Cette nouvelle procédure répond à la fois à un besoin de santé publique tout en résolvant le problème de l'indisponibilité d'un vaccin pour lequel une AMM en Europe n'est pas envisagée. Elle fournit également une assistance scientifique aux pays non membres de l'UE dans le cadre d'une coopération avec l'OMS, tout en permettant à ces pays un accès rapide à de nouveaux médicaments.

C. Les critères d'éligibilité à la procédure de l'article 58

Lorsqu'un fabricant fait appel à l'article 58 pour commercialiser son médicament, il doit répondre à des critères d'éligibilité (92).

Les médicaments sont admissibles pour l'évaluation en vertu de l'article 58 du règlement (CE) n°726/2004 s'ils sont exclusivement destinés à des marchés extérieurs à la Communauté. En effet,

l'article répond à la nécessité de protéger la santé publique et de fournir une assistance scientifique, tout en permettant un accès rapide aux médicaments dans les pays en dehors de la Communauté Européenne (93).

Les produits admissibles comprennent des médicaments qui sont destinés à la prévention ou au traitement de maladies d'intérêt public majeur. La réglementation mentionne notamment les catégories suivantes :

- Les vaccins qui sont ou pourraient être utilisés dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) de l'OMS ;
- Les vaccins pour la protection contre les « maladies de santé publique prioritaires » définies par l'OMS ;
- Les médicaments contre les maladies cibles de l'OMS tels que le Virus contre l'immunodéficience humaine (VIH) ou le Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA), le paludisme, la tuberculose, la filariose lymphatique (éléphantiasis), le trachome, la leishmaniose, la schistosomiase, la trypanosomiase africaine (maladie du sommeil), l'onchocercose (cécité des rivières), la dengue, la maladie de Chagas, la lèpre et les helminthiases intestinales.

La liste n'est pas exhaustive et peut inclure d'autres maladies.

Les produits admissibles peuvent contenir de nouvelles formes galéniques ou de voies d'administration de médicaments déjà autorisés dans l'Union Européenne, de produits combinés fixes et de génériques.

Avant le démarrage de la procédure, deux départements de l'OMS, en charge des médicaments essentiels (*Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies*) et des produits biologiques (*Department of Immunisation, Vaccines and Biologicals*), se prononcent en premier sur l'éligibilité de la demande d'un article 58.

Après examen, ils émettent alors un document d'approbation – *The WHO eligibility feedback letter* – celui-ci étant ensuite transmis à l'EMA, confirmant alors l'avis de l'OMS, prénommé *l'EMA/CHMP eligibility letter*. Ces deux preuves d'éligibilité doivent ensuite être fournies lors du dépôt de la demande d'évaluation du médicament par l'article 58 auprès de l'EMA (94).

A noter que le nouveau médicament Hexaxim® du groupe Sanofi Pasteur a été le premier vaccin à obtenir une approbation sous l'Article 58 le 21 juin 2012 (95). Il s'agit d'un vaccin hexavalent (Diphtérie, Tétanos, Pertussis acellulaire, Hépatite B, Poliomyélite inactivé et *Haemophilus influenzae* de type b) qui offre une protection contre six maladies prioritaires de l'OMS, et qui par conséquent, s'inscrit dans le Programme Elargi de Vaccination.

D. Cas particulier : coexistence entre Article 58 et Procédure Centralisée

Le règlement (CE) n°726/2004 précise bien que les médicaments éligibles à la procédure de l'article 58 sont des produits non destinés à être commercialisés en Europe car elle n'aboutit pas à une

autorisation de mise sur le marché européenne. Cependant, la ligne directrice de l'EMA spécifie que des médicaments déjà autorisés dans l'UE peuvent être potentiellement éligibles à l'article 58.

On peut donc extrapoler qu'une entreprise peut légalement faire une procédure centralisée puis une demande d'article 58. C'est le schéma qui a été adopté pour les trois premières demandes d'évaluation existantes pour cette procédure, en 2005 et 2006 (96) : Aluvia® (lopinavir/ritonavir) (97), Lamivudine ViiV® (lamivudine) (98) et Lamivudine/Zidovudine ViiV® (lamivudine/zidovudine) (99).

Dans l'ensemble des *European Public Assessment Reports* (EPARs), on peut noter que l'évaluation par le CHMP a été facilitée par la précédente évaluation menée lors de la demande de la procédure européenne. On peut donc présager qu'une fois l'AMM centralisée accordée, l'opinion scientifique positive par le CHMP sous l'article 58 soit relativement facile à obtenir dans la mesure où le comité ne reviendrait pas sur une décision antérieure, sauf cas spécifiques (ex : dépôt de variations, apparition de nouvelles données de pharmacovigilance). Le tableau 13 indique les délais qui ont été tenus pour la conduite de l'évaluation de ces trois médicaments par l'article 58. On peut clairement noter que les délais de 210 jours normalement requis ont été raccourcis à 60 jours.

Produit	Acception des critères d'éligibilité par l'OMS	Démarrage de la procédure	Fin de la procédure – Date d'obtention de l'avis scientifique
Aluvia®	24 mai 2006	23 juillet 2006	21 septembre 2006
Lamivudine ViiV®	12 août 2005	19 septembre 2005	17 novembre 2005
Lamivudine/Zidovudine ViiV®	12 août 2005	19 septembre 2005	17 novembre 2005

Tableau 13 : Délais mentionnés dans les EPARs pour les médicaments évalués par la procédure de l'article 58

Après comparaison des EPARs des Procédures Centralisées et ceux des Articles 58, seul l'apport majeur de la molécule en terme de santé publique et les besoins spécifiques à considérer pour les marchés internationaux (ex : données cliniques sur des populations spécifiques, conditions particulières pour maintenir le respect de la chaîne du froid au niveau du conditionnement primaire et secondaire, données de stabilité adaptées aux recommandations ICH, catégorie VVM – *Vaccine Vial Monitor*, exigences spécifiques du conditionnement pour les Nations Unies, audit des sites de fabrication ...) ont été pris en considération.

Inversement, la ligne directrice précise également que « l'application de cette procédure ne permet pas d'exclure une future demande d'une autorisation de mise sur le marché dans la Communauté Européenne ». Selon les textes, on peut légalement conclure qu'un même médicament, une fois enregistré par le biais de l'article 58 peut dans un deuxième temps être autorisé par l'intermédiaire d'une procédure centralisée, décentralisée ou de type nationale.

E. La procédure de l'Article 58

La procédure de l'Article 58 est une procédure calquée sur la procédure centralisée européenne (CP). Dans le cas d'une CP, l'évaluation est menée par le CHMP, comité présent au niveau de l'EMA. Après une évaluation de 12 mois, ce comité délivre une opinion scientifique qui, si elle est positive, est entérinée au niveau de la commission européenne en une AMM. Le médicament peut alors être commercialisé dans les pays de l'Union Européenne.

Dans le cadre de l'article 58, c'est également le CHMP qui évalue le médicament et qui délivre une opinion scientifique.

On peut ainsi noter deux principales différences entre la procédure de l'article 58 et une procédure centralisée.

Premièrement, dans l'article 58, l'évaluation n'est pas menée uniquement par le CHMP mais réside en une collaboration entre l'EMA et l'OMS. C'est pourquoi l'avis scientifique délivré par le CHMP est pris suite à une consultation des membres de l'Organisation Mondiale de la Santé.

La deuxième différence, explicitée dans l'article 10 du règlement EC 726/2004, est que la procédure de l'article 58 s'arrête à la décision du CHMP. Cette procédure n'aboutit donc pas à une autorisation de mise sur le marché mais à une opinion scientifique positive ou négative du médicament.

1. Démarrage de la procédure

La demande d'admissibilité à cette procédure auprès de l'EMA doit être prévue six mois avant le début de l'évaluation par le comité. La demande de recours à l'article 58 auprès de l'agence européenne est analysée après le dépôt des différents documents requis.

Ceux-ci comprennent une preuve d'établissement dans la communauté européenne ou d'un point de contact dans l'espace économique européen, un projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP), une justification de l'éligibilité du médicament (avis favorable du CHMP et de l'OMS) ainsi qu'une déclaration attestant que le médicament est destiné à être commercialisé en dehors de l'UE avec une liste des pays envisagés.

Une réunion de pré soumission – *pre submission meeting* – peut être envisagée avec l'EMA pour discuter de la réglementation et du déroulement de la procédure de l'article 58, sur le même modèle qu'une procédure européenne classique.

Un rapporteur et un co-rapporteur sont alors désignés parmi les membres du CHMP suite à l'acceptation de la demande. Des membres de l'OMS et des autorités réglementaires nationales sont également présents pour assister aux séances plénières de la procédure d'avis scientifique du CHMP.

2. L'évaluation du médicament

Une fois le dossier accepté et transmis, sous format de l'ICH-CTD, l'évaluation du médicament commence. La procédure se déroule, comme indiquée dans la figure 28, à l'identique de celle effectuée pour la procédure centralisée.

Les standards d'évaluation et les exigences demandées sont identiques pour les deux procédures. Seul le *Pediatric Investigation Plan (PIP)* n'est pas exigé car il s'agit d'une contrainte réglementaire Européenne. Cependant, ce point peut être discuté avec l'EMA si le médicament a un profil pédiatrique intéressant.

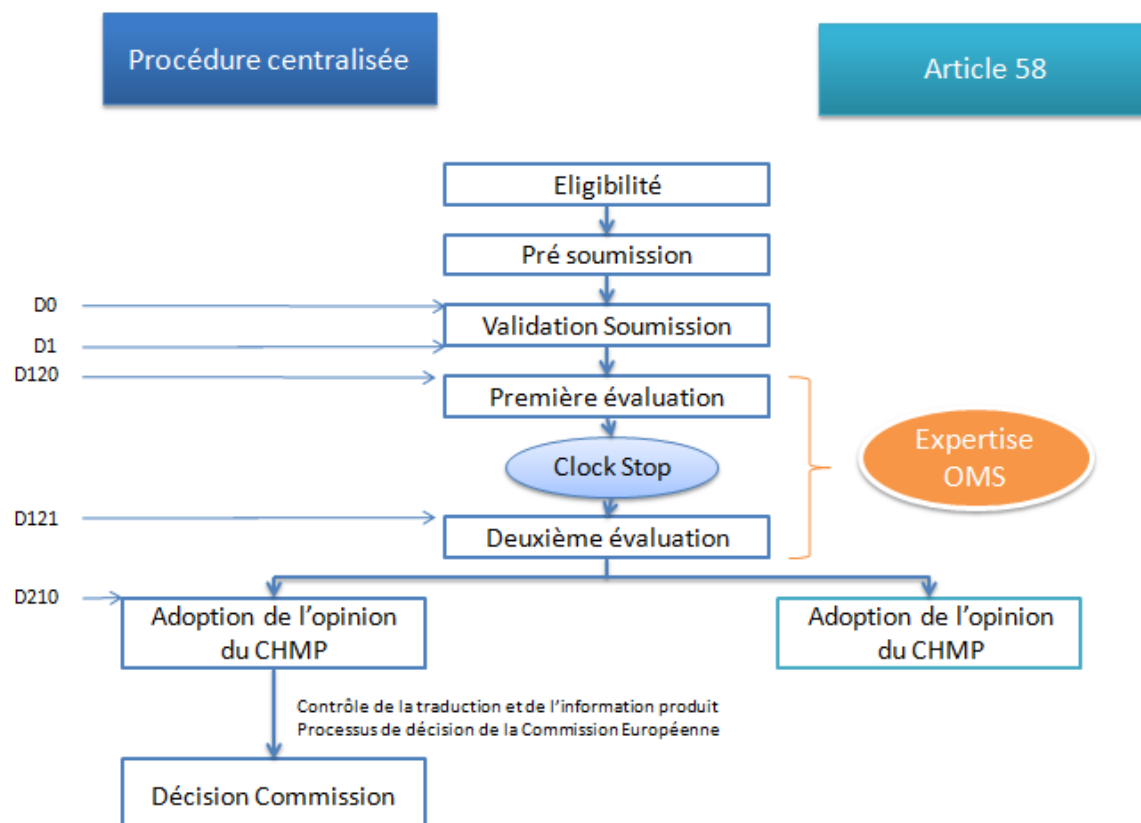


Figure 28 : Comparaison entre la procédure centralisée et la procédure de l'article 58

La figure 29 indique les délais et le déroulement de la procédure de l'article 58.

<i>DAY</i>	<i>ACTION</i>
1	Start of the procedure
80	Receipt of the Assessment Reports from rapporteur and co-rapporteur by CHMP members and EMEA. EMEA sends the rapporteur and co-rapporteur Assessment Reports to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of CHMP.
100	Rapporteur, co-rapporteur, other CHMP members and EMEA receive comments from CHMP members (incl. peer reviewers).
115	Receipt of draft list of questions (including the CHMP recommendation and scientific discussion) from rapporteur and co-rapporteur, as discussed with the peer reviewers, by CHMP members and EMEA.
120	CHMP adopts the list of questions as well as the overall conclusions and review of the scientific data to be sent to the applicant by the EMEA. Clock stop. At the latest by Day 120, adoption by CHMP of request for GMP / GCP inspection, if necessary (Inspection procedure starts).
121*	Submission of the responses, including revised SPC, labelling and package leaflet texts in English, and restart of the clock.

* Target dates for the submission of the responses are published on the EMEA website (<http://www.emea.eu.int/> – Human medicines, Application Procedures ‘Pre-Submission Guidance’).

After receipt of the responses, CHMP will adopt a timetable for the evaluation of the responses. In general the following standard timetable will apply:

<i>DAY</i>	<i>ACTION</i>
150	Joint response Assessment Report from rapporteur and co-rapporteur received by CHMP members and the EMEA. EMEA sends the joint Assessment Report to the applicant making it clear that it only sets out their preliminary conclusions and that it is sent for information only and does not yet represent the position of CHMP. Where applicable, Inspection to be carried out.
170	Deadline for comments from CHMP members to be sent to rapporteur and co-rapporteur, EMEA and other CHMP members.
180	CHMP discussion and decision on the need for an oral explanation by the applicant. If oral explanation is needed, the clock is stopped to allow the applicant to prepare the oral explanation. Submission of final inspection report to EMEA, rapporteur and co-rapporteur by the inspections team (at the latest by Day 180).
181	Restart the clock and oral explanation (if needed).
181 to 210	Final draft of English SPC, labelling and package leaflet sent by applicant to the rapporteur and co-rapporteur, EMEA and other CHMP members.
By 210	Adoption of CHMP scientific opinion + CHMP Assessment Report.

After adoption of a CHMP scientific opinion, the preparation of the annexes to the CHMP scientific opinion and, in case of a positive CHMP scientific opinion, the preparation of the European Public Assessment Report on a scientific opinion in cooperation with WHO (EPAR) are carried out in accordance with the following timetable:

<i>DAY</i>	<i>ACTION</i>
By 240	The EMEA forwards the CHMP scientific opinion and its annexes to the applicant, WHO, the Commission, the Member States, Norway and Iceland.
By 300	Finalisation of EPAR in consultation with rapporteur, co-rapporteur, CHMP and applicant (the latter for confidentiality aspects).

Figure 29 : Le déroulement de la procédure de l'article 58 (92)

3. Le maintien de l'avis scientifique

Le titulaire de l'avis a la responsabilité de mettre à jour l'opinion scientifique obtenue par le CHMP par le biais des dépôts de variations, des demandes de renouvellement et des rapports de suivi – *Post-opinion Follow-up*. Le fabricant se doit également d'informer l'EMA de toutes les modifications techniques et scientifiques pour pouvoir maintenir son avis scientifique.

Les procédures de variation sont les mêmes que celles auxquelles les médicaments approuvés par une procédure centralisée sont soumis, hormis une évaluation conduite en collaboration avec l'OMS.

Si le fabricant ne respecte pas ses engagements, l'avis scientifique peut être révisé, suite à une consultation de l'OMS, sur le principe d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque.

4. L'intervention de l'OMS et des membres des autorités internationales dans la procédure

L'objectif principal de cette procédure est de commercialiser le médicament dans les pays en développement. Elle s'inscrit dans une réponse à un besoin de santé publique définit au préalable par l'OMS. C'est donc l'OMS qui a un droit de regard préalable sur l'éligibilité ou non d'un produit à l'article 58 et qui donne sa position en amont de la procédure.

Comme pour une procédure centralisée, l'évaluation des critères de qualité, d'efficacité et de sécurité du médicament est conduite par les membres compétents au sein des autorités nationales Européennes. A ceux-ci se rajoutent des membres experts de l'OMS mais également deux observateurs des autorités des pays en développement désignés par le CHMP, sur recommandation de l'OMS. Ils assistent alors au déroulement de la procédure, sans autorisation finale de vote.

Ces membres ont accès préalablement aux modules 1 et 2 du CTD ainsi qu'à la liste des questions des membres du CHMP et au rapport d'évaluation réalisé par les (co)rapporteurs. Le fabricant doit également leur fournir sur demande toute documentation nécessaire durant la procédure.

Si le médicament est par la suite destiné à être préqualifié (paragraphe IV-B.2. La préqualification OMS des vaccins dans le cadre des appels d'offres passés par l'UNICEF) c'est plus particulièrement les membres de l'OMS en charge de cette évaluation qui interviendront dans la procédure de l'article 58.

En comparaison avec une procédure centralisée, l'intervention de l'OMS peut ralentir la procédure d'enregistrement et s'étendre au delà des 210 jours. Les points suivants vont tout particulièrement être considérés :

- Une réponse du médicament aux recommandations de l'OMS en termes de spécifications ;
- Une revue des données de stabilité de la forme galénique ;
- Une vérification que le conditionnement respecte bien dans les exigences de l'OMS ;
- La recommandation que le produit est bien admissible pour ces marchés en fonction de ses caractéristiques et de sa cible.

Les représentants des deux agences internationales désignées par l'OMS et l'EMA ont pour vocation de montrer aux membres des autorités locales comment un médicament est évalué selon les standards européens.

Il est important de préciser que ces intervenants sont présents en tant qu'observateurs et que cette mesure a surtout un rôle formateur pour les autorités en développement impliquées. En contrepartie, cela peut se traduire pour les fabricants, par une accélération de l'enregistrement dans les pays de l'international qui participent à l'évaluation. Par ailleurs, ces représentants vont également pouvoir apporter leur expérience sur des aspects très spécifiques, tels que par exemple des questions relatives à la rupture de la chaîne du froid.

Les représentants des agences locales sont choisis sur la base de plusieurs critères, tels que la disponibilité, la maturité d'évaluation de l'autorité de santé mais également leur intérêt futur d'avoir ce médicament commercialisé sur leur marché.

F. Education des pays de l'ASEAN vers l'acceptabilité de l'article 58

La mise en place de l'Article 58 a soulevé des problématiques liées à la méfiance des autorités nationales des pays émergents et également d'un point de vue pratique vis-à-vis des réglementations nationales.

Nous allons maintenant aborder les différentes problématiques et les défis d'intégration auxquels sont soumis les fabricants et l'OMS.

1. Défis d'intégration de l'article 58 dans les réglementations locales des pays de l'ASEAN

Nous allons vous présenter les raisons pour lesquelles la procédure de l'Article 58 se révèle aujourd'hui problématique pour les entreprises pharmaceutiques et quelles sont les actions entreprises par l'OMS pour former les autorités de santé nationales au bien fondé de cette nouvelle procédure.

1.1 Une procédure méconnue

L'article 58 est devenu applicable en 2009 et n'a vu que cinq médicaments évalués par cette procédure jusqu'à aujourd'hui. Dans les trois premiers cas, les entreprises ont choisi d'enregistrer leur médicament par une procédure centralisée, puis de passer par l'article 58, sans préqualification par la suite.

La limite actuelle de l'article 58 est qu'il n'y a pas de réels retours des autorités locales et de certitudes de la reconnaissance de l'avis scientifique du CHMP par les pays émergents.

Dans les pays de l'ASEAN, il est spécifiquement mentionné dans la réglementation la nécessité de fournir une preuve d'AMM de référence pour pouvoir enregistrer le médicament. Cela pose alors un réel problème pour les enregistrements nationaux dans la mesure où l'avis scientifique n'est pas entériné par la commission européenne en autorisation de commercialisation.

Par ailleurs, cet article étant mal connu, il a été perçu par certains pays comme une sous-évaluation de celle réalisée pour la mise sur le marché des médicaments en Europe. Ces pays sont suspicieux car cette procédure oblige justement l'entreprise à ne pas commercialiser le médicament dans la communauté européenne.

Cela pourrait en partie expliquer pourquoi lors des trois premières expériences d'article 58 les fabricants ont choisi au préalable d'enregistrer d'abord le médicament par une procédure centralisée. Il est difficile de savoir si l'AMM obtenue a été utile pour la négociation des autorisations locales dans les pays émergents.

1.2 Formation des autorités à l'article 58 : le support de l'OMS

Les principales interrogations actuelles des entreprises pharmaceutiques à initier une procédure de l'article 58 résultent dans sa méconnaissance par les autorités locales des pays émergents. Le manque d'expérience réelle ne permet pas d'établir de façon sûre une acceptation future de l'ensemble des pays.

Le défi actuel pour le prochain médicament qui sera évalué par cette procédure sans avoir d'AMM de référence sera d'expliquer aux agences réglementaires internationales que cette procédure est un équivalent aux autorisations actuelles. Pour certains pays où l'autorisation de commercialisation est une exigence, il devra être amendé dans la réglementation locale pour ne pas bloquer l'enregistrement du médicament.

L'OMS a commencé à établir un programme de communication de l'article 58 et ceci par le biais de réunions, tels que celles réalisées dans les congrès de l'ASEAN, du *Developing Country Vaccine Regulator's Network* (DCVRN) ou encore de l'*African Vaccine Regulatory Forum* (AVAREF).

Elle a également entrepris de nombreuses présentations à des forums internationaux tels que la conférence internationale des autorités de la réglementation pharmaceutique (*International Conference of Drug Regulatory Authorities – ICDRA*) et la *Drug Information Association* (DIA), à la fois pour expliquer le déroulement de la procédure et partager les expériences actuelles.

Sur leurs sites respectifs, l'EMA et l'OMS ont d'ailleurs mis à disposition des documents de *Questions & Answers* pour répondre aux questions fréquemment posées par les industries pharmaceutiques et les agences réglementaires sur l'article 58.

Par ailleurs, l'EMA et l'OMS ont mis en place un questionnaire pour déterminer la position des autorités réglementaires locales sur l'opinion scientifique et sur la place de l'autorisation de commercialisation pour enregistrer un nouveau vaccin.

2. Les problématiques soulevées

Chaque pays a introduit dans sa réglementation des exigences liées aux procédures d'enregistrement classiques existantes en Europe. Or l'Article 58 a modifié un ensemble de dispositions qui ont des

conséquences directes pour répondre à ces exigences. Nous allons ainsi examiner l'ensemble de ces problématiques.

2.1 *Certificat des Bonnes Pratiques de Fabrications*

La grande majorité des autorités réglementaires de l'ASEAN demandent au fabricant lors de la procédure d'enregistrement de fournir un certificat des Bonnes Pratiques de Fabrication - BPF (Tableau 11).

La ligne directrice EMA sur la procédure de l'article 58 précise que « lorsqu'il l'estime nécessaire pour compléter l'examen d'une demande, le comité du CHMP peut exiger du demandeur de se soumettre à une inspection spécifique du site de fabrication du médicament concerné ». Autrement dit, le CHMP évalue les éventuels rapports d'inspection existants et détermine la nécessité de mettre en place pendant la procédure une inspection pour vérifier le suivi des normes BPF.

Les inspections sont effectuées par les membres des autorités concernés possédant les qualifications appropriées et peuvent être accompagnés par le rapporteur ou un expert nommé par le comité. Si le fabricant est situé à l'intérieur de la communauté européenne, c'est l'autorité qui a accordé l'autorisation du site qui est en charge de l'inspection. En revanche, si le site est présent en dehors de l'UE, l'inspection est de la responsabilité de l'autorité compétente de l'état membre du rapporteur. Dans ce cas précis, le fabricant devra fournir une copie de l'autorisation de fabrication, d'importation et de contrôle et le nom de la personne qualifiée pour libérer les lots de vaccin.

Si l'inspection est concluante, un certificat BPF pourra être disponible sur demande et transféré aux autorités qui l'exigent lors des enregistrements nationaux.

2.2 *Certificat de libération des lots selon la procédure de l'Article 58*

Selon la procédure (Figure 30), le titulaire de l'opinion scientifique se doit d'effectuer des essais sur des échantillons de chaque lot de vaccin avant la libération sur le marché, selon les spécifications et les méthodes d'analyses approuvées par le CHMP.

Il s'agit d'une particularité au vaccin : chaque lot est au préalable testé par l'entreprise et par un laboratoire de contrôle officiel en Europe (OMCL – *Official Medicines Control Laboratory*) agréé par l'EMA. Celui-ci fournit un certificat de conformité du lot – *Certificate of Batch Compliance* – obligatoire pour pouvoir mettre ce lot sur le marché.

Lorsque le fabricant termine un lot de vaccin, il informe la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (EDQM – *European Directorate for Quality of Medicines*), en charge de la coordination des différents OMCL. L'EDQM désigne alors l'OMCL qui sera responsable du contrôle de ce lot et qui se devra d'avertir l'EDQM sous soixante jours de sa conformité. Un certificat sera alors envoyé au fabricant pour qu'il puisse libérer le lot de vaccin sur le marché.

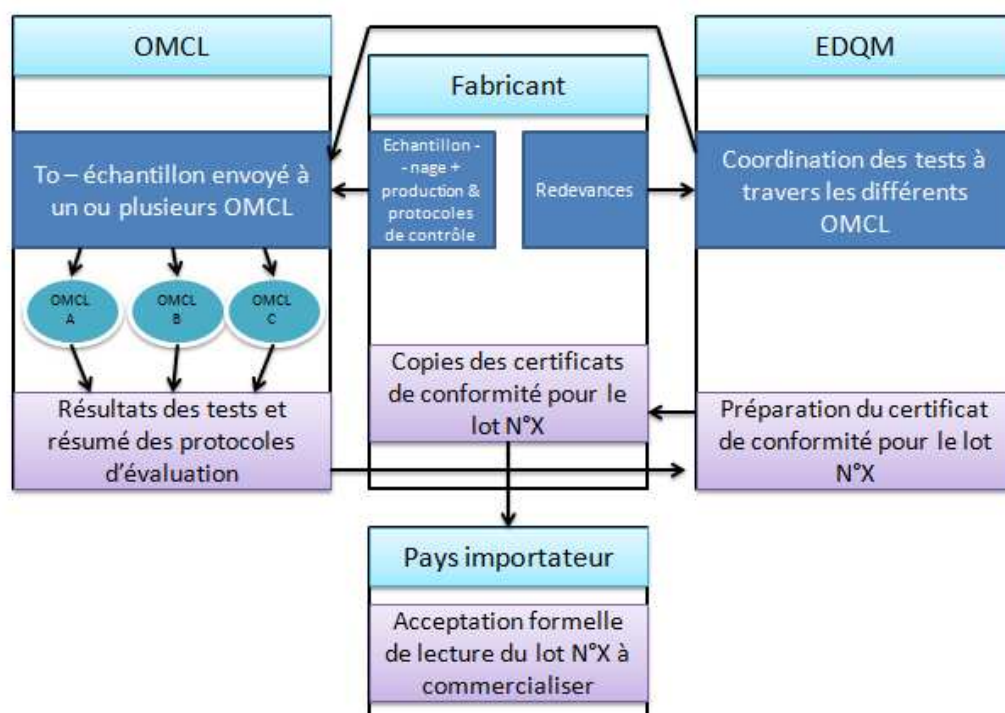


Figure 30 : La procédure de contrôle des lots de vaccin selon l'article 58

Ce certificat de conformité de la Communauté Européenne sera par la suite fournit aux autorités compétentes pour preuve de sa qualité.

2.3 Pharmacovigilance

La Pharmacovigilance sous l'article 58 ne diffère pas de celle pratiquée pour une procédure centralisée. Tous les événements indésirables graves sont ainsi signalés et enregistrés par l'autorité compétente du pays où le médicament est commercialisé.

Le titulaire de l'opinion se doit également de fournir un PSUR – *Pharmacovigilance Safety Update Report* – au rapporteur et co-rapporteur à différentes périodes de la vie du produit. Il permet alors au CHMP de réévaluer le profil bénéfice/risque du médicament au regard des nouvelles informations apportées. Des études post-opinion sur la sécurité peuvent être demandées par les autorités.

Dans le cadre de l'article 58, des mesures supplémentaires sont requises et la collaboration avec l'OMS et les autorités nationales où le produit est commercialisé est accrue. Le fabricant se doit notamment de mettre en place un Plan de Gestion des Risques (PGR) et de l'adapter aux populations des pays émergents.

2.4 Certificate of Medicinal Product

Comme développé précédemment, la plupart des pays de l'ASEAN exigent un CPP pour leur donner la preuve qu'une évaluation de qualité par un pays de référence a bien été conduite. L'EMA, en tant qu'autorité régulatrice reconnue, met à disposition ce certificat du médicament pour un produit

pharmaceutique qui a reçu un avis scientifique positif du CHMP, comme c'est le cas pour un médicament autorisé par le biais d'une procédure centralisée.

La seule différence concerne le nom du certificat, qui lorsqu'il est émis par l'EMA, se prénomme le CMP – *Certificat of Medicinal Product*. Cependant, après discussion avec les pays de l'ASEAN, il s'est avéré que ce changement de nom pouvait générer des problématiques particulières.

C'est l'exemple des autorités Vietnamiennes qui ont demandé à obtenir ce CMP pour pouvoir le comparer avec un CPP avant de commencer l'étude clinique sur la population locale.

Du côté des Philippines, c'est au sein de la réglementation locale qu'il est mentionné la nécessité de soumettre un CPP d'un pays où le produit n'est pas seulement autorisé mais également commercialisé. Or l'article 58 est utilisé pour ne pas commercialiser le médicament dans l'UE.

C'est l'ensemble de ces paramètres qu'il faut ainsi identifier et prendre en compte pour éduquer les pays vers l'acceptabilité de cette nouvelle procédure.

G. Conclusion générale

L'article 58 est un accord entre les autorités européennes suite à la mise en place de la *sunset clause* en Europe. Afin de ne pas entraver l'enregistrement et donc la mise à disposition de nouveaux vaccins et technologies dans les pays émergents, il a été mis en place une procédure permettant d'aboutir à un avis scientifique, non entériné par la Commission Européenne en autorisation de commercialisation.

Cet avis scientifique traduit l'évaluation conduite par le CHMP, identique à celle déjà réalisée lors d'une procédure centralisée, avec en plus, une collaboration de l'OMS qui donne l'approbation aux critères d'éligibilité : médicament utilisé pour prévenir ou traiter les maladies d'intérêt majeur de santé publique.

Il offre également aux autorités réglementaires locales une possibilité de participer et de se former aux standards d'évaluation européens. Cela va dans le sens des priorités actuelles de l'OMS : contribuer à l'amélioration de la santé mondiale par l'augmentation des standards internationaux, et ceci par la formation des systèmes de réglementation locaux.

Cependant, cette procédure, encore méconnue, ne laisse aucune certitude aux fabricants quant à la possible acceptation des autorités internationales, celles-ci exigeant le plus souvent une preuve d'évaluation et d'autorisation de commercialisation dans un pays de référence.

Ainsi, les fabricants qui décident d'utiliser un article 58 se doivent de convaincre les autorités locales de la qualité de cette nouvelle procédure, évaluation pourtant identique à celle d'une procédure centralisée, mais qui oblige le fabricant à ne pas commercialiser ce produit en Europe.

L'article 58 ne résout pas la complexité des dépôts nationaux, mais il peut éventuellement accélérer la procédure pour les pays qui ont participé à l'évaluation. Cependant, les autorités étant désignées

par l'OMS et non par les fabricants, ceux-ci ne peuvent pas tirer partie du choix des systèmes d'évaluation les plus complexes.

Cette procédure permet néanmoins, pour les médicaments éligibles à la procédure centralisée, d'éviter une commercialisation dans un pays de l'UE où il n'y aurait pas d'intérêt commercial. Cependant, pour les médicaments non éligibles à la CP, en fonction de la transposition de la directive en droit national, l'entreprise peut toujours envisager d'enregistrer dans un pays où l'exemption à la *sunset clause* permet de ne pas commercialiser le produit lorsqu'il est destiné à être exporté à l'international.

Le médicament étant évalué pour le compte de l'OMS, un avantage certain est mis en avant aujourd'hui pour les fabricants : une préqualification accélérée du vaccin, formalisée par la mise en place d'une procédure qui couple la préqualification OMS avec l'article 58.

IV- Les systèmes de passation des marchés publics en ASEAN

La passation de marchés est une étape du processus d'achat permettant aux services de santé nationaux de se fournir en produits de bonne qualité tout en restant avantageux sur le plan économique (100).

Après avoir sélectionné les fournisseurs les plus à même de répondre au marché, la procédure d'appel d'offres débute. La mise en concurrence du plus grand nombre de fournisseurs permet d'augmenter le rapport qualité / prix (101).

L'appel d'offres ouvert est la procédure la plus utilisée dans les pays de l'ASEAN pour la gestion des marchés publics des vaccins.

Dans un premier temps, nous allons aborder les différents éléments constituant un dossier d'appel d'offres. Puis nous étudierons comment s'organise la présélection des fournisseurs, avec notamment celle utilisée lors de la procédure de préqualification de l'OMS, spécifique aux produits de santé. Enfin, nous détaillerons les différentes étapes d'une procédure d'appel d'offres dans chaque pays de l'ASEAN et celle spécifique à l'UNICEF.

A. Le dossier type d'appel d'offres (DTAO)

La publication d'un appel d'offres impose la rédaction d'un cahier des charges auquel les fabricants doivent se conformer. Ce cahier des charges est nommé le dossier d'appel d'offres.

Un dossier d'appel d'offres possède deux composantes :

- Un dossier technique mentionnant l'ensemble des spécifications exigées par l'acheteur et détaillant la procédure à suivre.
- Un volet financier dans lequel chaque fabricant va mentionner les prix et les quantités qu'il propose à l'acheteur.

En 1993, une édition provisoire d'un dossier type d'appel d'offres (DTAO) pour la passation des marchés de produits de santé avait été publiée pour essai. Il avait alors été examiné et révisé par les Bailleurs de fonds, l'ONU, les industries pharmaceutiques et la Banque Mondiale, qui aide au financement de projets dans le domaine de la santé pour la passation des marchés de produits pharmaceutiques tels que les vaccins². Il s'agit d'un guide pour aider les acteurs à élaborer des dossiers d'appel d'offres en accord avec la base des règles et procédures de la Banque pour l'acquisition des Biens et Travaux.

Ce dossier est spécifique aux produits de santé car ce sont des articles très différents des autres types de fournitures encadrées par la loi de passation sur les marchés publics ayant trait à l'infrastructure, à

² Note : la Banque Mondiale avait prévu d'allouer en 1997 /1998 1,8 milliard de dollars au secteur Santé, Nutrition et Population, ce qui a représenté 220 à 250 millions de dollars pour le financement de projets pour le marché de produits pharmaceutiques. Elle contribue aux financements de programmes de lutte contre le sida, la tuberculose, la lèpre ou le paludisme, ainsi que les programmes de santé maternelle et infantile (SMI).

l'énergie, à l'industrie et à l'agriculture. Ils se caractérisent par leur diversité, par les contraintes liées à leurs durées de conservation, à leurs conditions d'entreposage et aux normes strictes pour le contrôle de qualité. L'uniformisation dans l'établissement de spécifications générales est de plus en plus difficile à établir. Or celles-ci doivent permettre d'ouvrir largement le champ à la concurrence pour réaliser des évaluations équitables et transparentes des fournisseurs.

L'objectif du DTAO est de faciliter l'application d'une méthode uniforme à la passation de marchés pour ce type de fournitures. Il doit être utilisé par les emprunteurs lorsque les marchés font l'objet d'un appel d'offres international (AOI). Un certain nombre de clauses et d'instructions, telles que celles décrivant les spécifications techniques et les documents exigés s'appliquent pour garantir l'acquisition de produits de qualité. Des clauses spéciales ont notamment été introduites pour certains produits de santé spécifiques qui possèdent des caractéristiques particulières.

Un exemple des mentions type que comprend un DTAO est indiqué ci-dessous :

Section I.	Instructions aux soumissionnaires
Section II.	Fiche des données de l'appel d'offres
Section III.	Eligibilité
Section IV.	Conditions générales du Contrat
Section V.	Conditions particulières du Contrat
Section VI.	Bordereaux des prix
Section VII.	Spécifications techniques
Section VIII.	Formulaires types (y compris Formulaire de Contrat)

La Section I du Dossier d'appel d'offres donne aux fournisseurs les renseignements dont ils ont besoin pour préparer et soumettre des offres conformes aux conditions fixées par l'acheteur.

La Section II fournit les informations spécifiques concernant les clauses des instructions données aux soumissionnaires, qui sont décrites dans la section I. Ces données sont spécifiques à chaque contrat. Elles comprennent des indications sur comment préparer le dossier de soumission, les consignes pour déposer le dossier et la description de la procédure d'ouverture et d'évaluation des offres.

La section III désigne le(s) pays et territoires qui sont admis à participer à des passations de marchés. Certains pays de l'ASEAN (Thaïlande et Indonésie) privilégient leurs producteurs locaux dans leurs procédures d'appels d'offres.

La section IV reprend l'ensemble des Conditions générales du Contrat (CGC) et la section V les Conditions Particulières du Contrat (CPC). Elles décrivent les droits et obligations des parties.

La section VI indique comment le bordereau des prix doit être préparé. Celui-ci décrit de manière concise chacun des produits faisant l'objet du contrat, les quantités requises et les éventuelles spécifications techniques.

Numéro	Description	Dosage	Quantité	Calendrier de livraison (expédition) En semaines à partir de _____	Mode d'expédition
--------	-------------	--------	----------	---	----------------------

La section VII mentionne les spécifications techniques pour que les soumissionnaires puissent répondre de façon réaliste et compétitive aux conditions qui ont été posées par l'acheteur. Celles-ci définissent les critères à respecter tels que les BPF, les normes de la pharmacopée, les paramètres relatifs à la date de péremption, les instructions sur le conditionnement et sur le système de mise en circulation des lots de vaccins...

La section VIII comprend les formulaires types par lesquels l'acheteur et les fournisseurs seront amenés à échanger durant le processus de l'appel d'offres (formulaire de soumission de l'offre et le formulaire de contrat, le formulaire d'autorisation du fabricant, le bordereau des prix...).

Nom du Soumissionnaire _____, AAO N° _____, Page _____ de _____.

1	2	3	4	5	6	7				8	9	10	11	12	13	14
Code du produit	Produit	Posologie	Forme pharmaceutique	Quantité par conteneur	Quantité offerte	Prix unitaires				Prix unitaire total [a+c+d] ou [b+c+d]	Prix total par article [6 x 8]	Commission de l'agent local en % du prix FOB inclus dans le prix de l'offre	Poids et volume à l'expédition	Nom du fabricant	Pays d'origine	Norme pharmacopée
						[a] Prix unitaire FOB port d'embarquement	[b] CIF port de destination ou CIP lieu de destination convenu (préciser)	[c] Transport intérieur, assurance et autres coûts locaux connexes spécifiés	[d] Autres coûts connexes définis dans les CPC							

Note :

- i)
ii) S'agissant de la colonne 9, conformément à la Clause 30.1 des IAS, en cas de différence entre le prix unitaire et le prix total, le prix unitaire prévaudra.

Prix total de l'offre :

Monnaie :

En chiffre :

En toutes lettres :

Signature

Figure 31 : Exemple de Bordereau des prix des Produits provenant de l'étranger (à être importés), D'après (101)

B. La présélection des fournisseurs

La présélection des fournisseurs est l'une des étapes utilisée dans la procédure d'appel d'offres. Nous allons dans un premier temps définir à quoi correspond cette procédure et quel est son intérêt dans le processus d'appel d'offres.

Par ailleurs, L'UNICEF et l'OMS ont mis en place une procédure de présélection spécifique aux produits de santé, appelée la préqualification. Celle-ci est très utilisée pour les vaccins et les fabricants qui souhaitent atteindre le marché public de certains pays doivent en tenir compte. Dans ce paragraphe sera donc développé dans un deuxième temps la procédure de préqualification OMS et son organisation.

1. Définition et rôles

La présélection des fournisseurs incombe aux autorités de santé, qui doivent, lors de l'acquisition de produits pharmaceutiques, veiller à bien connaître les médicaments présents sur leurs marchés. L'Etat a donc un rôle primordial dans la passation des marchés des produits de santé en tant que fournisseur de soins médicaux. Il se doit de mettre en place des précautions particulières lors de la

passation. La présélection est notamment une mesure appropriée pour que seuls des produits de santé de qualité soient introduits dans le système de santé publique.

La présélection se définit comme une procédure officielle par laquelle l'entité adjudicatrice vérifie les qualifications des soumissionnaires potentiels. Elle décrit un ensemble de dispositions prises pour évaluer les nouveaux fournisseurs avant le commencement de la procédure, tels des critères d'éligibilité pour qu'une entreprise puisse prétendre à l'appel d'offres. Ainsi les fournisseurs qui ne répondent pas aux normes sont éliminés d'office. Cependant, il est important de noter qu'elle ne doit pas limiter la concurrence, mais seulement s'assurer que les fournisseurs qui répondront à l'appel d'offres auront les capacités et les ressources adéquates.

Les critères énoncés dans la procédure peuvent comporter l'obligation du soumissionnaire de présenter un ensemble de documents apportant la preuve que le fournisseur et le produit sont qualifiés. Il est également conseillé l'achat de petites quantités pour réaliser des analyses et divers contrôles préalables ou de vérifier l'existence d'un système efficace de pharmacovigilance national et de rappels des lots défectueux. L'acheteur doit également passer en revue le système d'importation car les conditions de livraison d'un vaccin conditionnent sa qualité (vitesse d'importation, respect de la chaîne du froid, etc.).

Pour les médicaments, la procédure de présélection suggérée consiste en une vérification que l'autorité nationale du pays acheteur ait délivré une autorisation de mise sur le marché. L'AMM fait donc partie avec le certificat BPF des documents exigés lors de la procédure de présélection.

Pour les pays qui ne possèdent pas les moyens de vérifier au préalable la qualité des vaccins car leur autorité réglementaire n'a pas les compétences suffisantes (ex : autorité non fonctionnelle), le recours à des fournisseurs qui sont agréés par l'OMS est fortement encouragé.

Par exemple, l'UNICEF a mis en place un système de présélection où seuls les vaccins qui ont été préalablement préqualifiés par l'OMS peuvent prétendre à l'appel d'offres international qui a lieu tous les ans. Une liste d'adresses de fournisseurs agréés pour l'approvisionnement de vaccins aux institutions des Nations Unies sont présents dans la publication « *Procurement of Vaccines for Public-Sector Programs: A Reference Manual, OMS / GPV, Genève, 1998* ». Cette liste comprend les fournisseurs auprès desquels les institutions des Nations Unies se procurent elles-mêmes les vaccins. Les fournisseurs qui ont été présélectionnés doivent être réévalués.

Il est recommandé d'effectuer la procédure de présélection au début du processus de l'appel d'offres, en publiant un appel de candidatures aux fins de présélection. Un document exposant l'objet du marché et les exigences à satisfaire pour être qualifié sera envoyé aux candidats qui auront répondu à l'avis. Une fois sélectionné, le dossier d'appel d'offres sera communiqué uniquement aux fournisseurs qui ont été présélectionnés. Les critères de qualification indiqués dans le dossier d'appel d'offres devront correspondre aux critères de présélection.

2. La préqualification OMS des vaccins dans le cadre des appels d'offres passés par l'UNICEF

Nous allons définir la procédure de préqualification OMS des vaccins, détailler quels sont les prérequis nécessaires et dans quel cas un vaccin peut être éligible à cette procédure.

Nous nous intéresserons par la suite aux différents éléments qui doivent être pris en considération par le fabricant pour répondre aux exigences spécifiques de la procédure et expliquer l'intérêt pour les entreprises pharmaceutiques de préqualifier leurs vaccins.

2.1 Définition de la préqualification OMS

L'UNICEF possède sa propre procédure de présélection dans le processus de passation des marchés de vaccins. La préqualification est un service de l'OMS qui évalue la qualité, l'innocuité et l'efficacité des produits médicaux dans le but de fournir une liste de vaccins et plus généralement de médicaments conformes aux standards internationaux et acceptables pour leurs commercialisations dans les pays émergents.

Chaque année, des médicaments pour un montant équivalent à plusieurs milliards de dollars US sont achetés par les organismes internationaux d'achat pour être distribués dans les pays aux ressources limitées. Cette présélection est destinée à donner à ces organismes, tels que l'UNICEF, l'UNFPA (*United Nations Population Funds*) ou d'autres agences de l'ONU, un guide pour leur approvisionnement. Une liste de fabricants préqualifiés fournit le choix d'un large éventail de médicaments de qualité, disponibles pour effectuer des achats en grandes quantités et donc à moindre coût.

L'OMS s'assure de la qualité d'un vaccin par deux types d'évaluation. Dans un premier temps, elle vérifie la qualité et la conformité du produit aux BPF. Dans un deuxième temps, elle évalue ou a déjà reconnu l'agence réglementaire dans le pays producteur du vaccin comme fonctionnelle et capable d'assurer une évaluation de qualité et un suivi du produit une fois sur le marché.

2.2 Les prérequis à la procédure de préqualification

Pour qu'un vaccin puisse accéder à la procédure de préqualification, il doit répondre à certains critères préalables que nous allons maintenant aborder.

2.2.1 *Un vaccin évalué par une autorité compétente*

Il est important de préciser qu'une préqualification OMS ne correspond pas à une autorisation de mise sur le marché mais uniquement à un standard de qualité. Le vaccin doit d'abord passer par une évaluation par des autorités de santé compétentes pour pouvoir être commercialisé (Figure 32). Il existe trois possibilités : un enregistrement national, l'obtention d'une licence d'exportation ou l'évaluation par le biais de l'Agence Européenne du Médicament via l'article 58.

Il s'agit donc d'une évaluation initiale des produits afin de vérifier qu'ils remplissent bien les critères nécessaires pour pouvoir être achetés par les différentes agences des Nations Unies.

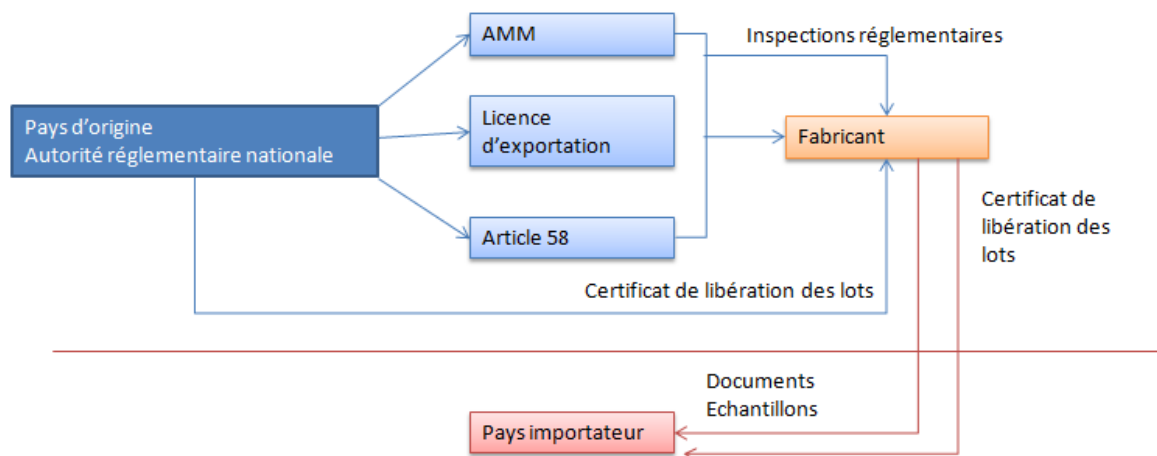


Figure 32 : Relations entre l'autorité du pays d'origine, le fabricant et le pays importateur (102)

2.2.2 Un enregistrement national par une autorité fonctionnelle

Pour pouvoir être commercialisé dans le pays importateur, le vaccin doit avoir obtenu une AMM.

L'évaluation préalable par une autorité compétente est un prérequis essentiel car lors de l'approvisionnement et la distribution du vaccin préqualifié, l'OMS a recours à la supervision réglementaire et au contrôle approprié de l'autorité réglementaire nationale du pays de fabrication. C'est pourquoi, celle-ci se doit d'être fonctionnelle pour que les producteurs locaux puissent faire une demande de préqualification de leurs vaccins à l'OMS.

En ASEAN, seul la Thaïlande et l'Indonésie peuvent demander à préqualifier leurs vaccins. Le Vietnam n'étant pas une autorité fonctionnelle, ses producteurs locaux ne peuvent pas exporter leurs vaccins par le biais des Nations Unies ou dans les pays qui imposent ce critère dans leurs procédures d'appels d'offres.

2.2.3 Une évaluation par l'intermédiaire de l'article 58

L'OMS a publié le 15 avril 2010 une ligne directrice spécifique « *Prequalification procedure for vaccines evaluated by EMA under Article 58 of Regulation (EC) No 726/2004* » (103), qui reconnaît l'évaluation scientifique conduite par le CHMP, clarifiant ainsi le lien existant entre les deux procédures afin de proposer un processus simplifié.

Cette procédure réunissant l'article 58 et la préqualification renforce la collaboration entre l'EMA et l'OMS et permet d'éviter la duplication des évaluations. Le nouveau vaccin est en quelque sorte évalué une seule fois par le CHMP, pour le compte de l'OMS, permettant alors aux industriels d'accélérer les délais d'accès au marché en obtenant directement la préqualification.

L'OMS va quant à elle baser son évaluation à partir du rapport d'évaluation du CHMP, des certificats d'analyse de lots émis par l'OMCL et des rapports d'inspections réalisées habituellement lors de la procédure de l'article 58. Pendant la procédure de préqualification accélérée, seuls les éléments relatifs aux spécifications des Nations Unies pour vérifier la conformité du vaccin à l'appel d'offres

UNICEF feront parties des données examinées par l'OMS. Celles-ci comprennent une revue des données de stabilité, du conditionnement et de la conformité du vaccin aux programmes de vaccination nationaux.

Ainsi, une entreprise qui n'a pas d'intérêt commercial en Europe et qui souhaite préqualifier son médicament va avoir un fort intérêt à passer par le biais d'un article 58, car son dossier aura au préalable été évalué et accepté par l'OMS.

Le vaccin devra dans un deuxième temps obtenir une AMM dans le pays importateur. Cependant, c'est l'EMA qui aura en charge la surveillance du produit une fois sur le marché ou qui sera le garant de sa qualité.

2.2.4 L'obtention d'une licence d'exportation

Dans des situations particulières, il est possible d'envisager une demande de préqualification sans que le vaccin n'ait reçu préalablement l'AMM nationale. Celles-ci sont au nombre de deux :

- Le vaccin est défini comme prioritaire à introduire dans le programme de vaccination national ;
- La disponibilité du vaccin constitue un facteur limitant important pour son introduction en temps utile dans les programmes de vaccination nationaux.

Le produit obtient donc une licence d'exportation uniquement pour l'approvisionnement lors de cet appel d'offres. Dans ces deux cas, le dossier produit sera évalué en parallèle par l'OMS et l'autorité réglementaire, ce qui débouchera à terme à la préqualification et à l'obtention de l'AMM.

2.3 L'éligibilité des vaccins à la procédure de préqualification

Il y a deux conditions nécessaires pour qu'un vaccin puisse accéder à la procédure de préqualification. Il doit d'abord répondre aux critères d'éligibilité définis par l'OMS et l'Organisation doit posséder les ressources nécessaires pour évaluer ce nouveau vaccin.

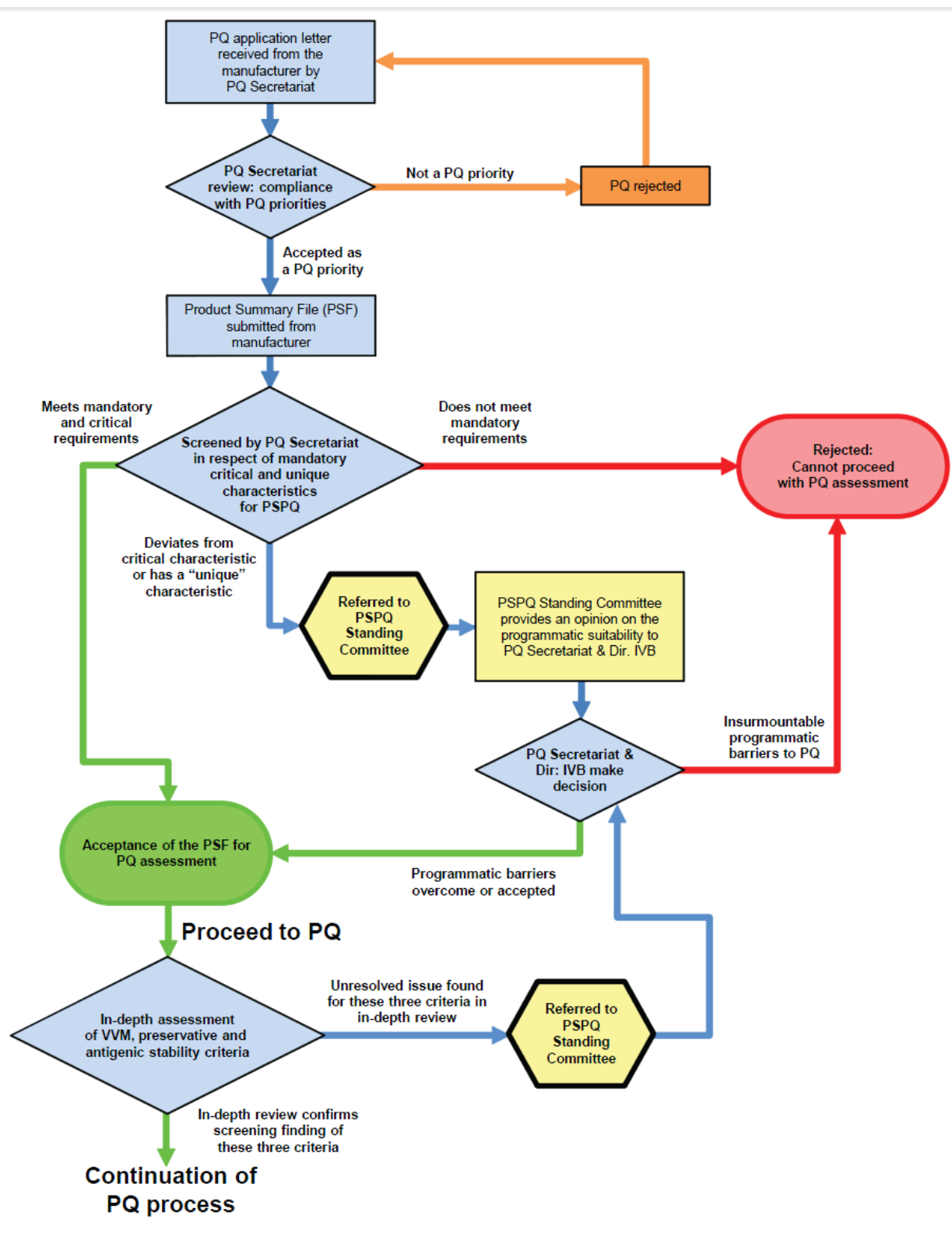
2.3.1 Les critères d'éligibilité

Tous les vaccins ne sont pas éligibles à la procédure de préqualification. Celle-ci est accordée en fonction des ordres de priorité définis par l'OMS en terme de santé publique : médicament vital pour la prévention ou le traitement du VIH, de la tuberculose, de la malaria, pour d'autres maladies, ou encore pour le maintien de la santé humaine.

La plupart de ces pathologies sont référencées dans le document « *WHO Model List of Essential Medicines* » (104) et également dans toutes lignes directrices ou recommandations de l'OMS concernant le traitement d'une maladie dite de priorité de santé publique. Il s'agit donc pour l'OMS et les représentants des Nations Unies de déterminer si le vaccin est en accord avec les besoins des populations sur le terrain.

2.3.2 Les ressources de l'OMS

La disponibilité des ressources de l'OMS est le deuxième facteur qui rentre en considération pour accorder l'accès d'un vaccin à la procédure de préqualification. C'est pourquoi une procédure d'évaluation préalable a été définie (Figure 33).



IVB : WHO Department of Immunization, Vaccines and Biologics

PQ : Prequalification

PSPQ : Programmatic Suitability of Vaccine Candidates for WHO Prequalification

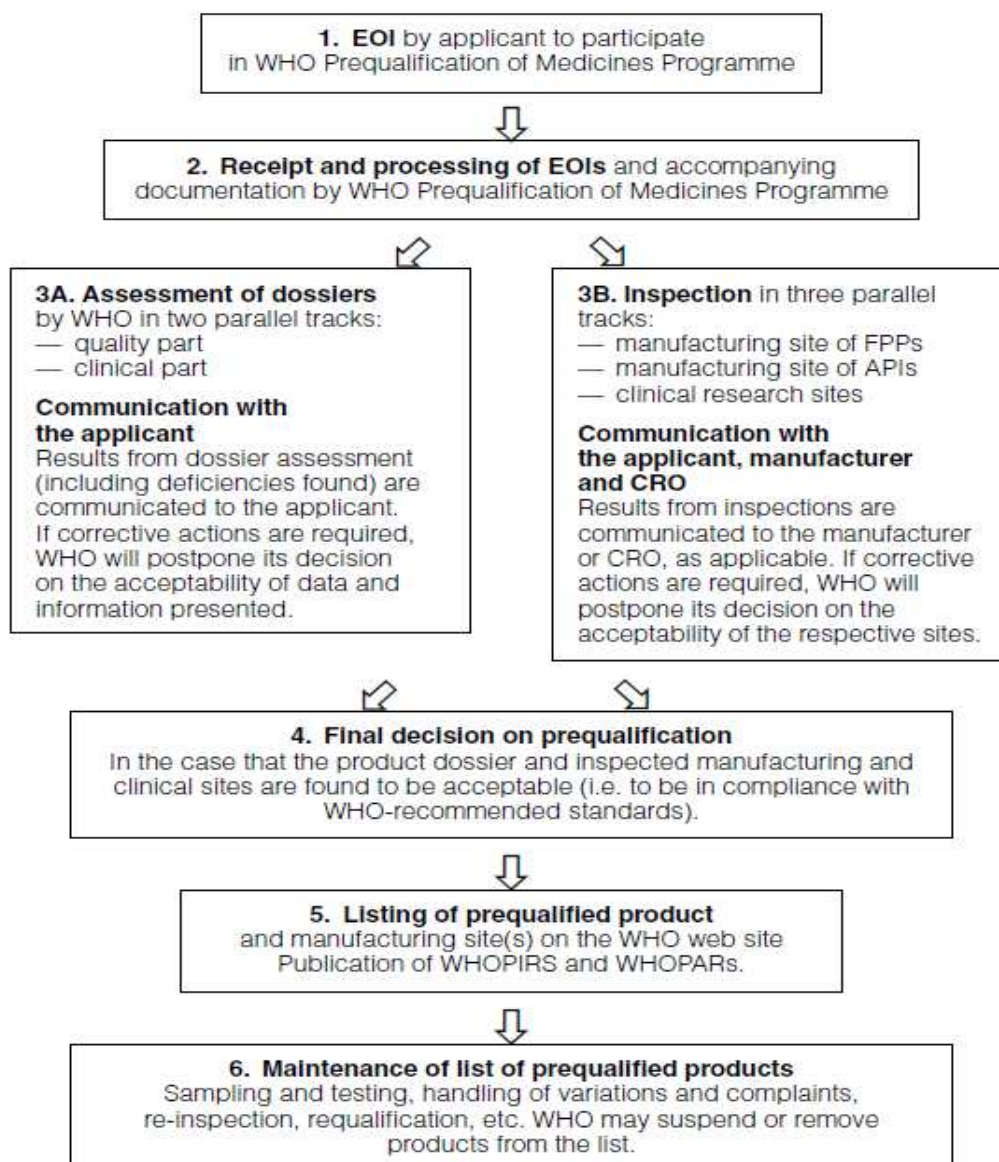
VVM : Vaccine Vial Monitor

Figure 33 : Procédure de préselection de l'OMS pour déterminer l'adaptabilité du vaccin au programme de préqualification (105)

L'OMS a évalué, en collaboration avec les institutions des Nations Unies, les vaccins prioritaires pour accéder à la préqualification. C'est un exercice fondamental pour orienter et rentabiliser les ressources et la disponibilité des experts de l'Organisation.

2.4 La procédure de préqualification

La préqualification des médicaments OMS se divise en 5 étapes et s'applique pour un produit spécifique et pour un ou des sites de fabrications donnés. Celles-ci sont résumées dans la figure 34 présent dans la ligne directrice de l'OMS sur la procédure de préqualification.



EOI : Expression of interest
FPP : Finished pharmaceutical product
API : Active pharmaceutical ingredient
CRO : Contrat research organization
WHOPIR : Public inspection report
WHOPAR : Public assessment report

Figure 34 : Organigramme de la procédure de préqualification des produits pharmaceutiques (106)

2.4.1 La demande de préqualification à l'OMS : la déclaration d'intérêt

La première étape du programme consiste en l'émission conjointe par l'équipe de préqualification OMS et les agences des Nations Unies d'une invitation d'expression d'intérêt auprès des fabricants à soumettre une demande pour l'évaluation de leurs produits.

Les fabricants sont alors invités à soumettre la documentation suivante :

- Une lettre de motivation qui exprime l'intérêt pour le fabricant de participer à une préqualification et qui atteste des informations contenues dans le dossier-produit ;
- Le dossier-produit complet dans le format exigé par l'OMS, sous peine de rejet ;
- Des échantillons du produit fini pour permettre la réalisation d'analyses pharmaceutiques ;
- Le dossier du (des) site(s) de fabrication ;
- Le dossier du (des) site(s) d'essais cliniques.

Le fabricant se doit d'informer l'agence réglementaire nationale du pays où le vaccin est fabriqué de leur intention de collaborer avec l'OMS pour la procédure de préqualification. L'agence sera en effet amenée à discuter du dossier produit et des inspections du (des) site(s) de fabrication et d'essais cliniques avec les membres de l'OMS.

Lorsque le vaccin a fait l'objet d'un enregistrement dans une agence réglementaire reconnue par l'OMS et que celle-ci accepte de partager les informations qu'elle détient sur le produit, la documentation requise peut s'avérer moins importante (107).

2.4.2 La présentation du dossier : Product Summary File

L'industriel se doit de soumettre un ensemble de données de qualité, d'innocuité et d'efficacité du produit selon un format de dossier spécifique à la procédure de préqualification. Ce format est le *Product Summary File* (PSF), un format différent du celui de l'ICH-CTD.

Contrairement au format de l'ICH-CTD (Figure 24), le PSF est un dossier assez bref regroupant les informations sur le produit à travers neuf chapitres, tels que la composition du produit, sa fabrication et son contrôle qualité, les locaux et les équipements du site de fabrication, l'étiquetage, l'expérience clinique et les données de pharmacovigilance. Un dossier doit être soumis pour chaque produit ou pour chaque valence d'un vaccin.

Le format est référencé dans l'annexe 1 du document « *Procédure d'évaluation de l'acceptabilité de principe des vaccins achetés par les institutions des Nations Unies* », présente en annexe II.

2.4.3 Une évaluation par l'OMS et les experts des autorités nationales du monde entier

Les données du PSF vont faire l'objet d'une évaluation par une équipe d'experts nommés par l'OMS selon leurs qualifications et leurs compétences dans le domaine concerné. La plupart des personnes désignées sont des membres des agences réglementaires nationales et des conseillers temporaires de l'OMS.

A chaque évaluation d'une partie du dossier, un rapport est envoyé au fabricant mentionnant l'ensemble des questions des évaluateurs. Les réponses doivent être fournies dans les délais exigés sous peine d'arrêt de la procédure. L'industriel peut également demander une réunion avec l'OMS pour clarifier certaines questions.

Si le vaccin a déjà été évalué par une autorité réglementaire reconnue par l'OMS comme appliquant les standards internationaux, l'organisation peut alors s'appuyer sur l'évaluation du produit et les inspections qui ont été conduites préalablement. Elle pourra demander à l'autorité réglementaire d'avoir accès aux données du dossier et de vérifier certaines modalités spécifiques requises par la procédure de préqualification.

2.4.4 Inspection des sites de fabrication

Ces inspections ont pour objectifs d'évaluer la conformité du vaccin aux recommandations de l'OMS, relatives à la production, aux contrôles et à la vérification de son système d'assurance de la qualité mais également aux spécifications de l'appel d'offres des institutions des Nations Unies. L'étiquetage, l'emballage et le système de surveillance après commercialisation seront particulièrement examinés.

Une inspection des sites de fabrication ne sera pas requise par l'OMS aux quatre conditions suivantes (106) :

- Une inspection a déjà été conduite par une agence réglementaire reconnue par l'OMS (autorités fonctionnelles) ;
- Cette inspection a été réalisée dans les trois dernières années ;
- Les informations concernant l'inspection (rapport d'inspection et réponses de l'industriel aux différentes déficiences relevées) sont disponibles pour l'OMS ;
- Le site de fabrication respecte les standards requis par l'OMS.

Si l'un des quatre critères n'est pas valable, une inspection devra être menée par les experts désignés par l'OMS.

2.4.5 Décision d'ajout sur la liste des médicaments OMS

A la fin de l'évaluation, le fabricant reçoit une lettre mentionnant la réponse de l'OMS.

Si l'évaluation démontre que le produit et son (ses) site(s) de fabrication sont conformes aux exigences recommandées par l'OMS, le vaccin sera alors inclus sur la liste des produits pharmaceutiques préqualifiés et sera considéré comme acceptable pour l'achat par les différentes agences des Nations Unies.

Une lettre sera également envoyée aux différentes institutions des Nations Unies concernées leur mentionnant que le vaccin est conforme aux normes de l'OMS et aux spécifications de l'ONU.

Le statut préqualifié d'un vaccin est valable pour une période de deux ans et le fabricant se devra de maintenir informé l'OMS de toutes modifications du procédé de fabrication et du contrôle de la qualité pouvant avoir un impact sur la qualité, l'efficacité et l'innocuité du vaccin. Dans ce type de cas, il se devra de soumettre toute documentation nécessaire pour en apporter la preuve

scientifique. Il s'agit d'une procédure d'évaluation des variations, identiques à celles mises en place dans le cadre d'un enregistrement national.

Si le fabricant n'est pas à même de répondre aux exigences demandées par l'OMS dans les temps définis par la procédure, ou d'apporter les actions correctives aux différents points relevés lors de l'évaluation, l'OMS a la possibilité de clore l'évaluation.

2.5 Eléments supplémentaires à prendre en considération lors d'une préqualification

En comparaison avec un nouvel enregistrement, l'OMS a défini des standards spécifiques à la procédure de préqualification.

2.5.1 *Essais cliniques adaptés aux populations émergentes ciblées*

La pertinence des données cliniques pour une population cible donnée est un critère essentiel dans la mesure où les vaccins préqualifiés sont ensuite destinés aux populations des pays émergents.

La plupart des vaccins préqualifiés proviennent de fabricants des pays industrialisés qui adaptent le plus souvent leurs essais cliniques aux populations des pays développés. Lors de la procédure de préqualification, les experts de l'OMS vont s'assurer de l'adéquation des données cliniques et de la pertinence de ces données pour les populations cibles.

L'OMS va évaluer la possible administration concomitante du produit avec les autres vaccins du PEV, de son adéquation avec les calendriers vaccinaux en place dans les pays et de son interchangeabilité avec d'autres marques du même vaccin.

Après l'étude du profil d'innocuité, des études de phase IV supplémentaires peuvent être exigées, rappelant la nécessité d'avoir un système solide de pharmacovigilance en place dans les pays concernés.

2.5.2 *Profil de stabilité du médicament*

Des études de stabilité supplémentaires peuvent être requises car le médicament sera soumis à des niveaux de température et d'humidité relative différents selon les zones géographiques où il sera commercialisé.

L'OMS recommande la soumission d'études de stabilité au long terme pour des conditions d'une zone climatique de type IVb ($30^{\circ}\text{C} \pm 2$ / $75\% \pm 2\% \text{ RH}$) (108), c'est-à-dire la zone la plus exigeante et contraignante en matière de stabilité. Le fabricant se doit de justifier la possibilité que son produit ne soit pas commercialisé dans ces zones climatiques pour pouvoir soumettre uniquement des données de stabilité pour des zones climatiques de type II. Les différentes zones climatiques sont référencées dans le tableau 14.

Zone	Type de climat
Zone I	Zone tempérée
Zone II	Zone méditerranéenne / subtropicale
Zone III	Zone chaude et sèche
Zone IV	Zone chaude et humide / tropicale
Zone IVb	Conditions ASEAN (chaud / humidité haute)

Tableau 14 : Zones de stabilité définies par ICH, d'après (109)

Dans le cadre des vaccins, l'OMS a ajouté une exigence supplémentaire : les pastilles de contrôle des vaccins (VVM – *Vaccine Vial Monitor*). Il s'agit d'une pastille permanente à apposer sur le produit et dont la couleur détermine si les conditions de température et d'humidité ont bien été respectées tout au long de son transport. Il s'agit d'un indicateur du bon respect de la chaîne du froid qui prévient le risque d'usage d'un vaccin endommagé.



Figure 35 : Méthode de lecture et d'utilisation d'une pastille de contrôle des vaccins

2.5.3 Conditionnement du vaccin

Pour le conditionnement des vaccins, des standards pour l'étiquetage et pour les informations figurant dans les notices de conditionnement ainsi que des procédures d'emballage et d'expédition ont été définis dans la ligne directrice « *WHO International guidelines on packaging and shipping of vaccines* (WHO/IVB/01.05) ».

2.6 Intérêts de la mise en place d'un programme de préqualification des vaccins

La préqualification OMS des vaccins apporte deux intérêts majeurs : l'assurance pour les gouvernements acheteurs de la qualité des vaccins qui circulent sur leur marché public et l'accès direct sur les marchés publics difficiles d'accès pour les fabricants étrangers.

2.6.1 Une assurance de la qualité des vaccins et une sécurisation de l'approvisionnement

L'OMS a publié en 2010 un troisième rapport sur l'état de la vaccination dans le monde, dévoilant l'existence de pays ne pouvant toujours pas garantir la qualité et l'innocuité des vaccins administrés dans le cadre de leurs programmes de vaccination (2).

Cela s'explique en partie par le manque d'autorités nationales de réglementations fonctionnelles qui puissent assurer une évaluation stricte et un suivi du vaccin une fois sur le marché. Alors que tous les pays industrialisés disposent d'un système fiable de réglementation des vaccins, seul un quart environ des pays en développement en possèdent un.

Les problématiques les plus souvent rencontrées pour le maintien de la qualité du produit se situent lors de la production, du transport et du maintien de la chaîne du froid et également lors de la reconstitution du vaccin avant son administration.

La procédure de préqualification assure ainsi aux gouvernements acheteurs du vaccin et aux institutions distributrices des Nations Unies que le vaccin est conforme aux normes imposées par l'OMS, dont celles relatives aux Bonnes Pratiques de Fabrication :

- Une évaluation stricte et indépendante de la qualité du vaccin ;
- Un suivi de la libération des lots ;
- La transmission des certificats d'analyse et la réalisation de tests en laboratoire à tout moment de la vie du produit ;
- La mise en place d'une procédure de pharmacovigilance (2).

Les organismes qui achètent les vaccins préqualifiés communiquent les retours sur les effets indésirables et notifient tous problèmes relatifs à la qualité du produit utilisé dans les pays.

En cas de réclamations communiquées à l'OMS, celle-ci sera en charge de fournir au fabricant un rapport écrit sur les problèmes soulevés et les recommandations pertinentes à mettre en place. Ce rapport sera communiqué à l'autorité réglementaire exportatrice du produit. L'OMS se réserve également le droit de le communiquer à l'ensemble des autorités réglementaires nationales qui le demandent.

Une inspection du (des) site(s) de fabrication aura lieu tous les trois ans pour s'assurer de la conformité aux BPF tout au long de la vie du produit.

Au final, les médicaments préqualifiés sont réévalués tous les cinq ans, sauf demande particulière de l'OMS. A tout moment, celle-ci peut retirer un vaccin de la liste des produits pharmaceutiques préqualifiés si elle observe des omissions du fabricant quant à la qualité de ses produits.

L'objectif de l'OMS est de favoriser les fabricants des pays émergents pour augmenter le nombre de lots de vaccins de qualité sur le marché mondial. En établissant ce critère de préqualification, l'OMS a aujourd'hui défini 205 vaccins (Tableau 15) pour lesquels une qualité et une efficacité ont été reconnues et qui peuvent être utilisés par les différents pays qui ne sont pas en mesure de réaliser cette évaluation.

Aujourd'hui, sur les 33 types de vaccins mis à disposition par l'OMS, 28 fabricants repartis sur 23 pays ont actuellement fait la démarche de demander une préqualification de leurs produits.

Vaccins	Nombre de vaccins préqualifiés
BCG	5
Choléra	2
Diphtérie-Tétanos	15
Diphtérie-Tétanos-Pertussis	7
Diphtérie-Tétanos-Pertussis-Hib	5
Diphtérie-Tétanos-Pertussis-Hépatite B	8
Diphtérie-Tétanos-Pertussis-Hib-Hépatite B	24
Hépatite B	22
Papilloma Virus (HPV)	3
Grippe saisonnière	6
Virus H1N1 Pandémique	10
Rougeole	8
Rougeole-Rubéole	5
ROR	9
Méningocoque de type A conjugué	1
Méningocoque A+C	2
Méningocoque ACW 135	1
Pneumocoque conjugué	4
Poliomyélite 110nactive (IPV)	5
Poliomyélite orale bivalent types 1 et 3	6
Poliomyélite orale monovalent type 1	6
Poliomyélite orale monovalent type 2	2
Poliomyélite orale monovalent type 3	3
Poliomyélite orale trivalent	9
Rage	4
Rotavirus	4
Rubéole	3
Anatoxine tétanique	15
Typhoïde	1
Fièvre Jaune	10
Total	205

*Hib : Haemophilus Influenzae b

*ROR : Rougeole – Oreillons – Rubéole

Tableau 15 : Liste de vaccins préqualifiés par l'OMS en 2012 (110)

2.6.2 Un accès direct sur certains marchés difficiles d'accès

L'inscription du médicament sur les listes OMS est un plus dont une entreprise pharmaceutique ne peut pas se passer car même si le prix est fixé au dépend de l'entreprise, cela permet de négocier des marchés publics avec les pays émergents difficiles d'accès par l'intermédiaire des procédures nationales classiques.

En effet, dans de nombreux pays en voie de développement, l'approvisionnement est centralisé par un organisme d'achats public ou encore par des procédures officielles d'approvisionnement. Ainsi, la majorité des pays se procurent les médicaments par le biais d'appels d'offres nationaux ou restreints. La préqualification d'un vaccin permet ainsi de gagner des marchés sur des zones difficiles à pénétrer et à gérer et dans les pays où une production locale est favorisée.

C. Les différentes étapes de la procédure de l'appel d'offres

Après avoir choisi la procédure de passation du marché et déterminé les spécifications techniques appropriées, les différentes étapes d'une procédure d'appel d'offres seront présentées puis détaillées pour chaque pays de l'ASEAN. Le déroulement type d'un appel d'offres international de l'UNICEF sera également développé dans un second temps.

1. Etablissement de l'appel d'offres

Tout d'abord, nous allons décrire les différentes catégories d'appel d'offres et analyser quelles sont les plus appropriées en fonction de l'utilisation prévue et de la situation du marché.

Puis nous présenterons les spécifications techniques souvent retrouvées lors de procédures d'appel d'offres de vaccins.

1.1 Choix de la procédure

Avant d'établir le cahier des charges et d'effectuer la passation du marché, l'acheteur doit se poser un certain nombre de questions. Il faut choisir les produits, évaluer les quantités et élaborer des spécifications techniques précises. Ainsi, en fonction des sources de produit disponibles, une étude de marché pourra être réalisée pour déterminer la méthode de passation des marchés la plus appropriée. Dans la plupart des pays de l'ASEAN, la méthode standard de passation des marchés se révèle être l'appel d'offres ouvert (21).

L'appel d'offres international (AOI) est la procédure recommandée car elle garantit l'efficacité économique et la transparence. Cependant, afin d'attirer des fournisseurs internationaux, les montants de l'accord doivent être relativement importants et l'utilisation de l'AOI est recommandée lorsqu'il s'élève à plus de 200 000 dollars US.

Un appel d'offre national (AON) est une procédure d'appel d'offres utilisée pour les marchés publics passés dans le pays adjudicataire. Cette méthode peut être appropriée dans les pays qui ont une industrie locale active. Les fournisseurs étrangers restent libres de participer à cette procédure, même si toutefois, elle a peu de chances de les intéresser. On peut noter qu'hormis l'Indonésie, le Vietnam et la Thaïlande, l'ensemble des pays de l'ASEAN n'ont pas de productions locales. Dans ces trois pays, des accords avec les producteurs locaux sont souvent passés pour favoriser les fabricants nationaux.

Les appels d'offres internationaux restreints (AOIR) correspondent à un appel d'offres international mené par invitation direct à tous les fournisseurs qualifiés et sans avis public. L'ensemble des fournisseurs qualifiés dont particulièrement les producteurs locaux se doivent d'être inclus dans l'AOIR pour obtenir des prix compétitifs. Les appels d'offres internationaux de l'UNICEF sont des AOIR.

Il est conseillé, pour garantir l'obtention de prix compétitifs, de demander *a minima* des offres auprès de trois fournisseurs. Cependant, dans certains cas particuliers pour lesquels il n'existe qu'un

seul fabricant de ce vaccin ou si le pays ne possède pas de vaccins enregistrés, le gouvernement peut négocier directement avec le fabricant par l'intermédiaire d'un achat direct.

Par exemple, pour faire face à une épidémie de rubéole au Vietnam en 2011, les autorités de santé ont décidé de s'approvisionner en vaccins combinés Rougeole-Rubéole directement auprès de Sanofi Pasteur. Le Vietnam possède uniquement un vaccin enregistré contre la rougeole actuellement financé par la GAVI. Une négociation directe entre le gouvernement et l'entreprise s'est mise en place en attendant une possible inclusion de ce vaccin dans le PEV dès 2013.

Dans ce type de situations, le gouvernement n'a pas de moyens de pression pour contrôler et abaisser les prix avec le fabricant. Le laboratoire fixe ainsi le prix suivant les règles d'éthiques et en accord avec les autorités nationales. Pour les pays de l'ASEAN, il s'agit principalement de cas particuliers.

Il existe également des marchés passés auprès d'institutions de l'ONU ou d'autres organismes comme l'UNICEF, l'*International Dispensary Association* ou l'*Equipment for Charitable Hospitals Overseas* lors de situations d'urgence où le marché doit être passé dans les plus brefs délais. Dans ces cas spécifiques, s'approvisionner directement auprès d'institutions de l'ONU permet de fournir rapidement les produits nécessaires car ils achètent et stockent régulièrement des produits de santé pour approvisionner leurs propres programmes.

La Banque Mondiale a défini un guide officieux qui donne des recommandations générales sur les procédures les mieux adaptées à chaque produit de santé dont notamment les vaccins (Tableau 16).

Méthode de passation des marchés	Utilisation	Situation du marché	Niveau d'expertise de l'organisme d'exécution en matière de passation des marchés
Appel d'offres international	Non recommandé	Trop peu de fabricants ayant une bonne réputation	Elevé – connaissance des sources ; préparation du dossier d'appel d'offres et évaluation des offres
Appel d'offres international restreint	Recommandé	Nombre limité de fabricants	Elevé – connaissance des sources ; préparation du dossier d'appel d'offres et évaluation des offres et des qualifications des fournisseurs
Appel d'offres national	Formule peu envisageable car il y a, dans les pays emprunteurs, très peu de fabricants donnant satisfaction	Très difficile de garantir la qualité en passant par les fournisseurs nationaux	Elevé – préparation du dossier d'appel d'offres et évaluation des offres
Consultation de fournisseurs (échelon international ou national)	Pour les marchés portants sur de petites quantités	Nombre limité de fabricants	Connaissance des sources ; connaissances très complètes des prix en vigueur sur le marché mondial ; compétences de négociation
Entente directe	Vaccins provenant d'une source unique. Vaccins à durée de conservation très limitée (12 mois ou moins). Situations d'urgence	Un seul fabricant dans le monde entier pour le produit considéré	Connaissance des sources ; compétences de négociation
Passation de marchés avec des institutions de l'ONU	Situations d'urgence ; capacité limitée de l'organisme d'exécution en matière de passation des marchés	UNICEF passe régulièrement des marchés de vaccins	Conclusion de contrats classiques ; gestion de contrats de consultant

Tableau 16 : Les recommandations de la Banque Mondiale sur les différentes procédures de passation des marchés, d'après (100)

1.2 Détermination des spécifications techniques

Le dossier d'appel d'offres mentionne les spécifications techniques qui permettent de choisir le fournisseur adapté. Elles doivent être suffisamment claires et précises pour que le soumissionnaire puisse répondre correctement aux besoins et pour que l'offre reste ouverte à une concurrence la plus large possible. Elles sont résumées dans la section VII du DTAO.

Il est important de prendre en considération les spécificités liées au vaccin dans le dossier d'appel d'offres. Les spécifications types qui peuvent être retrouvées sont par exemple :

- Vaccin enregistré dans le pays (AMM nationale)
- Certificat(s) BPF du(es) site(s) de fabrication
- Présentation et type de conditionnement
- Nombre d'échantillons du vaccin à soumettre durant la procédure
- Certificats de libération Nationale des Lots
- La date minimale d'expiration acceptable au moment de la livraison
- Préqualification OMS : critères de préférence pour la Malaisie et les Philippines
- La(es) date(s) de livraison

Le tableau 17 reprend les spécifications d'un appel d'offres pour le vaccin contre la Poliomyélite orale bivalent de types 1 et 3 (bOPV) émis par le ministère de la santé Pakistanais.

Trivalent Oral Polio Vaccine (tOPV)	➤ Live oral Monovalent preparation of live attenuated poliovirus type 1, 2 and 3 ➤ The estimated mean virus must be not less than 1x10^{6.0} infectious virus unit CCID₅₀ per single human dose for type 1, not less than 1x10^{5.0} infectious virus particle for type 2 and not less than 1x10^{5.8} for type 3 ➤ The estimated difference between the total virus concentration at 37oC for 48 hours will not be greater than 0.5 Log₁₀ CCID₅₀ per single human dose ➤ The shelf life of the product shall be at least 24 months at -20oC from date of manufacture and not less than 50% at the time of arrival in the Pakistan as per IGM date ➤ The vaccine shall meet WHO requirements for biological substances No. 7 revised 1989 for poliomyelitis vaccine
---	--

Tableau 17 : Exemple des spécifications établies pour un appel d'offres de bOPV au Pakistan (111)

A noter qu'une offre ne peut pas être modifiée une fois qu'elle a été soumise. Les spécifications ne doivent pas être changées suite à l'ouverture des plis afin de ne pas s'adapter à une offre particulière.

2. Le déroulement de la procédure de l'appel d'offres

Après avoir décrit les différentes étapes d'une procédure type d'appel d'offres, nous allons développer d'une part les systèmes de passation des marchés publics des pays de l'ASEAN, et d'autre part le déroulement d'une procédure d'appel d'offres international de l'UNICEF.

2.1 Les différentes étapes

Chaque année, le gouvernement vote un budget qui sera attribué pour le programme de vaccinations. A partir de cette enveloppe et des besoins de la population, le gouvernement organise

des procédures d'appels d'offres pour acheter l'ensemble des vaccins dont il a besoin pour sa population (112).

Pour chaque procédure d'appels d'offres, il prépare son offre (ex : Tableau 18) et établit les spécifications techniques auxquelles le fabricant devra répondre.

Vaccines	Quantity in Doses	Delivery Schedule		Bid Security
		1 st installment (within 30 days from the date of award of Contract)	2 nd installment (within 60 days from the date of award of Contract)	
BCG	10,295,646	5,000,000	5,295,646	3.5% of the total bid value
tOPV	6,213,066	6,213,066	0	
Pentavalent (DPT-Hep B-Hib)	1,217,400	1,217,400	0	
Measles	18,400,598	10,000,000	8,400,598	
Tetanus Toxoid	13,798,686	8,000,000	5,798,686	

Tableau 18 : Exemple d'un appel d'offres publié au Pakistan (111)

L'acheteur a également déterminé au préalable les critères d'évaluation qui permettent de départager la meilleure offre. Des systèmes de scores peuvent être utilisés pour noter le meilleur offrant. Par exemple, le meilleur prix peut compter pour 50 %, la conformité aux BPF pour 25 %, le fait que le vaccin soit prequalifié pour 5 %, l'engagement de fournir l'ensemble des doses sur une période donnée de livraison pour 20 %, etc. Dans certains pays comme en Malaisie ou en Indonésie, les vaccins qui possèdent un certificat Hallal est un plus dans les procédures d'appels d'offres au vu des politiques nationales et du nombre de musulmans présents dans leurs populations.

Selon les pays et le cadre légal en vigueur, une procédure de présélection peut être envisagée pour choisir les fournisseurs éligibles. Ensuite, l'acheteur publie officiellement son offre et invite les différents fournisseurs à soumettre leurs propositions.

Chaque fournisseur va présenter une enveloppe contenant le dossier technique et le dossier financier, indiquant le prix pour lequel il peut coter et les volumes correspondants.

Une fois les enveloppes récupérées, l'acheteur réunit l'ensemble des fournisseurs pour les ouvrir. Dans certains cas, seuls les dossiers techniques sont ouverts pour sélectionner les fournisseurs qualifiés. Le volet financier est ensuite examiné et l'offre la plus adaptée remporte l'appel d'offres.

Dans certains pays, les acheteurs choisissent deux offres : une fournira la majorité des doses et la deuxième sera en charge du reste de l'approvisionnement. Cette précaution permet de sécuriser l'offre au cas où le premier fabricant n'assurerait pas la livraison conclue.

2.2 Les systèmes de passation des marchés en ASEAN

Sur la zone, hormis Singapour où le marché des vaccins est essentiellement privé, la plupart des pays dispose d'un marché public développé (22).

Pour la Thaïlande et la Malaisie, on peut parler d'achats directs par le gouvernement auprès des fabricants sans passer par le support financier de la GAVI. Concernant les Philippines, certains programmes démarrés lorsque le pays était encore éligible bénéficient actuellement du support de la GAVI. Cependant, le pays fonctionne désormais par achats directs.

Le Vietnam garde la possibilité de recourir à de nouveaux programmes financés par la GAVI avec un approvisionnement UNICEF même si le pays commence de plus en plus à s'éloigner de ce mode de fonctionnement. Seulement quelques vaccins sont encore approvisionnés par l'intermédiaire des appels d'offres internationaux de l'UNICEF.

L'Indonésie est rentrée dans une nouvelle catégorie qui lui laissait encore la possibilité de recourir l'année dernière à quelques financements pour de nouveaux programmes. Ainsi les financements qui ont lieu aujourd'hui concernent d'anciens programmes négociés avec la GAVI et qui arriveront à échéance en 2015.

Pour le Cambodge, le Laos et le Myanmar, la grande majorité du PEV est alimenté par le biais des Nations Unies.

	Poste dans le budget national pour les vaccins US\$	Montant des fonds publics dépensés pour les vaccins US \$ (fonds publics sur le vaccin)	Pourcentage de vaccins de routine financés par le gouvernement
Cambodge	1 068 217	305 596	40 % (2010)
Indonésie	55 427 899	61 449 468	100 %
Laos	113 827	*	*
Malaisie	40 547 861	40 547 861	80 %
Philippines	57 245 255 (2010)	57 245 255 (2010)	100 % (2010)
Singapour	1 281 199 (2010)	*	*
Thaïlande	23 562 478	13 036 821	*
Vietnam	6 267 492	10 571 840	80 % (2010)
Brunei	1 547 330	*	*

* Pas de données

Tableau 19 : La part du financement public des vaccins dans certains pays de l'ASEAN (113)

2.2.1 Cotations directes par le gouvernement

D'une manière générale, l'ensemble des systèmes de passation des marchés publics en ASEAN utilisent un modèle de fonctionnement décentralisé. Ensuite, chaque pays a son mode de fonctionnement qui lui est propre (21).

2.2.1.1 Le Vietnam

Les marchés publics au Vietnam sont encadrés par un système largement décentralisé, avec un contrôle central. Certains ministères et gouvernements provinciaux sont chargés d'administrer leurs propres achats. Dans certains cas, le Ministère de la Planification et des Investissements examine les décisions d'achat. Le Premier ministre, le ministre responsable de l'organisme acheteur et des hauts fonctionnaires locaux peuvent également être impliqués.

Concernant les vaccins, le système est mixte entre le marché privé et le marché public. Le gouvernement ne finance que les vaccins basiques du PEV, plus ou moins aidé par la GAVI. Les patients qui souhaitent accéder à d'autres vaccins doivent les financer d'eux même. Par ailleurs, la préférence nationale est très utilisée au Vietnam car le gouvernement souhaite favoriser ses producteurs locaux.

2.2.1.2 La Malaisie

La Division de la gestion des marchés publics du ministère des Finances de la Malaisie établit la politique d'approvisionnement. Le ministre des Finances nomme un conseiller d'appel d'offres dans chaque agence de passation de marché pour administrer les achats spécifiques (114).

Pour les vaccins, des appels d'offres internationaux avec des programmes d'approvisionnement de trois ans listant l'ensemble des vaccins sont organisés avec les fabricants.

2.2.1.3 L'Indonésie

Les marchés en Indonésie relèvent de la compétence de chaque ministère ou organisme gouvernemental. Aucune entité d'approvisionnement centralisé n'assure l'uniformité des politiques et des pratiques ou supervise l'application des règles de passation des marchés.

Il existe un producteur local de vaccins : Biofarma. L'entreprise fabrique essentiellement des vaccins du PNV. Ainsi la grande majorité des vaccins du PEV sont produits et distribués par cette entreprise locale. Une autre partie est fournie par l'UNICEF avec un financement de la GAVI pour certains programmes allant jusqu'en 2015. Le reste des vaccins est distribué uniquement pour le marché privé.

2.2.1.4 La Thaïlande

La Thaïlande a un système de passation des marchés très spécifiques pour les vaccins. Le gouvernement avait négocié la mise en place d'un partenariat entre son seul producteur de vaccin local GPO et l'entreprise Sanofi Pasteur. Ainsi, GPO-MBP (115) est une joint venture (JV) entre le gouvernement Thaïlandais et l'entreprise privé qui garantissait l'exclusivité du marché public à Sanofi Pasteur.

En contrepartie d'un engagement à apporter des fournitures de vaccins à la JV, le gouvernement achetait uniquement les vaccins à GPO-MBP pour approvisionner le marché public des vaccins dans

le pays. C'est à ce titre le seul producteur local qui est en charge de la passation des marchés : le gouvernement demande au préalable à GPO-MBP s'il est en mesure de produire le vaccin concerné ou s'il peut le cas échéant se charger de son approvisionnement.

Le marché public est donc organisé par le gouvernement via une structure locale qui possède un partenariat avec une entreprise privée. Ce partenariat privilégié est arrivé récemment à échéance. Le gouvernement a donc mis en place des procédures d'appels d'offres pour d'autres marchés, comme cela a été réalisé l'année dernière pour l'approvisionnement du vaccin contre la grippe avec l'entreprise GSK suite aux inondations qui ont eu lieu dans le pays.

2.2.1.5 Les Philippines

Aux Philippines, la gestion des appels d'offres est réalisée à un double niveau. Lorsqu'un besoin est national, c'est le *Central Bids and Awards Committee* (COBAC), l'entité nationale responsable du ministère de la santé, qui est en charge de l'approvisionnement des produits de santé.

Cependant, d'autres procédures d'appel d'offres peuvent être directement coordonnées auprès des unités gouvernementales régionales, les *Local Government Units* (LGU), à travers leurs propres comités régionaux, les *Bids and Awards Committee* (BACS) lorsqu'il y a un besoin spécifique à une zone, telle qu'une urgence basique. Ces LGUs ont un fonctionnement indépendant du Ministère de la Santé des Philippines. Il s'agit d'un système unifié (Philgeps) utilisé par toutes les agences gouvernementales où les appels d'offres sont postés pour l'ensemble des services de passation des marchés (service de santé, médicaments, matériels, etc.). Cependant, dans ce cas, le processus de l'appel d'offres est géré par les BACS de chaque agence gouvernementale régionale.

Aux Philippines, le PEV est basique et ses vaccins sont fournis par le gouvernement via des procédures classiques d'appels d'offres internationaux. Le reste des vaccins est également distribué pour le marché privé.

Certains vaccins, tels que ceux contre l'Hépatite B et la poliomyélite ont encore été financés cette année par la GAVI. Cependant, ils s'éloignent de plus en plus d'un approvisionnement UNICEF. Aujourd'hui, le pays n'est plus éligible à la GAVI pour la mise en place de nouveaux programmes.

Par ailleurs, le gouvernement commence à développer de nouvelles actions, telles que la mise en place l'année dernière d'un programme de vaccination des personnes âgées contre le pneumocoque et la grippe. Une nouvelle politique sur les passations des marchés publics des vaccins se met en place dans le pays depuis un an et demi.

2.2.1.6 Singapour

Les activités de passation des marchés publics à Singapour ont été décentralisées vers les différents ministères, départements et organismes officiels. Cependant, la centralisation des achats pour les biens et les services est effectuée en commun au sein de la fonction publique.

Concernant les vaccins, il n'y a quasiment pas de marché public à Singapour. Le gouvernement achète les vaccins mais les facture ensuite à la population en pratiquant une marge. Chaque

singapourien peut financer ses dépenses de santé grâce à une enveloppe individuelle qui se constitue sous forme de cotisations au fur et à mesure de sa vie professionnelle. Celle-ci est ainsi prélevée pour chaque dépense de santé.

2.2.2 L'appel d'offres international de l'UNICEF

Cinq pays de l'ASEAN font actuellement appels aux services d'approvisionnement de l'UNICEF pour des programmes financés par la GAVI (102).

Ainsi, le Laos, le Cambodge, le Myanmar financent la totalité des vaccins présents dans leurs PNV par l'intermédiaire de la GAVI. Pour le Vietnam et l'Indonésie, comme dit précédemment, cela concerne seulement quelques vaccins (116).

La figure 36 décrit le déroulement classique d'une procédure d'appel d'offres de l'UNICEF en retraçant celui conduit en 2008 – 2009.

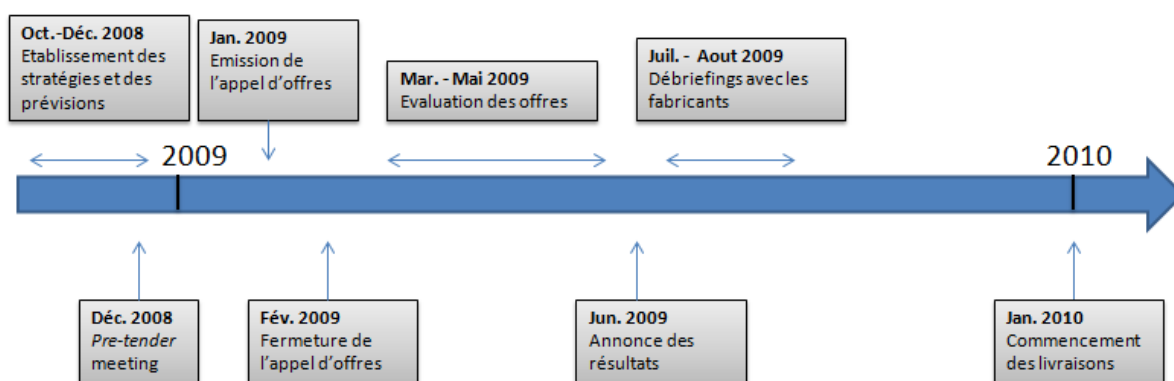


Figure 36 : Déroulement de l'appel d'offres de 2008-2009 (117)

2.2.2.1 Définition des objectifs de l'appel d'offres international

L'UNICEF établit avec la GAVI la stratégie d'approvisionnement et les objectifs des futurs appels d'offres. Ils existent deux catégories d'appels d'offres :

- Des appels d'offres annuels avec 3 séries d'approvisionnement couvrant actuellement 2010 à 2012

Traditionnellement, les appels d'offres qui ont pour objet d'approvisionner l'ensemble des vaccins du PEV font parties de ces types de programme. Dans les appels d'offres couvrant la période allant de 2010 à 2012, des procédures de passation de marché spécifiques pour le vaccin contre l'hépatite B et *Haemophilus influenzae b* ont également été mises en place.

- Les arrangements à long terme

Ils ont pour objectif d'établir des prévisions entre les fabricants et l'UNICEF sur les quantités à produire et à acheter au cours d'une période définie.

Par exemple, dans le cadre de son nouveau projet d'approvisionnement du vaccin Pneumocoque conjugué, la GAVI et l'UNICEF ont mis en place un programme d'approvisionnement à long terme couvrant 2009 à 2035.

2.2.2.2 « Pre-tender meeting » ou invitation à soumettre l'offre

L'UNICEF réalise au préalable de son AOI un *pre-tender meeting*. Il réunit l'ensemble des fabricants de vaccins préqualifiés pour annoncer les stratégies choisies, les volumes de vaccins et les prévisions souhaitées ainsi que les termes techniques et commerciaux envisagés afin de recueillir les commentaires des différents fabricants.

L'ensemble de ces informations fait figure d'annonce préalable afin de réunir un maximum d'informations dans le but de lancer par la suite un appel d'offres international le plus performant et compétitif possibles. Il s'agit d'une étape qui n'existe que pour la passation de marché des vaccins avec l'UNICEF et après laquelle des ajustements peuvent être réalisés.

2.2.2.3 La présentation de l'offre

Tous les ans, l'UNICEF fait le tour d'une centaine de pays pouvant bénéficier de ce programme et qui ont des besoins spécifiques pour leur campagne vaccinale : type de vaccins demandés, périodes et quantités de doses à fournir. Ils cumulent alors les besoins de chaque pays et émettent un appel d'offre international public aux fournisseurs préqualifiés. Habituellement, il n'annonce pas les volumes mais communique uniquement les niveaux de prix pour chaque vaccin. L'ensemble de l'offre est publiée sur le site internet de l'UNICEF (Figure 37).

Name		Indicative Price
	S359114 BCG vaccine,vial of 20 doses BCG vaccine, vial of 20 doses.	2.14 USD
	S359133 DT vaccine,adsorbed,vial of 10 doses DT vaccine, adsorbed, vial of 10 doses	1.05 USD
	S359123 DTP vaccine,adsorbed,vial of 10 doses DTP vaccine, adsorbed, vial of 10 doses	1.78 USD
	S359124 DTP vaccine,adsorbed,vial of 20 doses DTP, vaccine, adsorbed, vial of 20 doses	2.82 USD
	S359163 Measles vaccine,vial of 10 doses Measles vaccine, vial of 10 doses	2.29 USD

Figure 37 : Exemple d'offres publiées sur le site de l'UNICEF pour les vaccins du PEV en date de 2012 (118)

Ensuite, c'est à chaque producteur de coter selon ses souhaits et d'émettre une proposition mentionnant :

- Le type de vaccin proposé et ses spécifications,
- Les présentations ou produits alternatifs éventuels,
- Une réponse aux quantités prévues pour chaque présentation de produit,
- Le prix par unité et par dose,
- La production annuelle et mensuelle pour la première année,
- La démonstration de la concordance avec toutes les exigences obligatoires.

Ainsi, l'ouverture de chaque réponse des fournisseurs s'établit de façon confidentielle. Les résultats sont annoncés à l'ensemble des fabricants et pour ceux qui ont reçu une proposition positive, l'UNICEF se laisse la possibilité d'inviter les fabricants à une séance officielle pour débriefer sur leurs offres.

Contrairement aux États, l'UNICEF, en tant qu'Organisation des Nations Unies, ne répond pas au droit du commerce international. Elle est donc en droit de ne pas respecter le code des marchés publics. Cette discussion n'étant pas publique, la procédure n'est pas transparente pour les soumissionnaires. Au cours de la réunion, l'UNICEF expose les forces et les faiblesses de la proposition du fabricant et se laisse la possibilité dans un deuxième temps de renégocier son offre.

L'UNICEF évalue alors chaque réponse et choisit parmi les fabricants deux fournisseurs *a minima* qui offrent le meilleur rapport quantité / prix pour collecter les vaccins. Le premier fournisseur assurera la livraison de 70% des vaccins et le deuxième approvisionnera quant à lui les 30% restant. L'UNICEF choisit au moins deux fournisseurs pour prévenir un éventuel problème avec l'un des deux fournisseurs (ex : difficultés de production).

Une fois choisi, l'UNICEF achète les produits aux fabricants qui ont remporté les offres. Elle se fait rembourser directement par la GAVI dans le cadre de son partenariat avec l'Alliance. Les fournisseurs s'engagent alors à livrer chaque pays concerné dans les temps et envoient les factures directement à l'UNICEF.

PARTIE III – Discussion générale et perspectives futures

I- États des lieux de la situation en 2013

Les pays de l'ASEAN, pays en voie de développement, sont aujourd'hui des marchés très convoités par les entreprises pharmaceutiques.

Parallèlement, la vaccination est devenue l'une des priorités d'action de l'OMS de part son action bénéfique sur le développement économique et social des pays. Les besoins en matière de vaccinations sont très présents et les actions à mettre en place très importantes, notamment dans les pays de l'Asie du Sud Est.

A. La communauté de l'ASEAN et ses évolutions réglementaires

Aujourd'hui, on peut caractériser la communauté de l'ASEAN en trois catégories de pays. D'un côté, Singapour, la Malaisie et la Thaïlande sont les trois pays moteurs de la zone où les niveaux de vie sont les plus élevés. Les politiques de santé garantissent un accès au marché public de l'ensemble des vaccins du PEV et permettent également une mise à disposition de vaccins plus élaborés.

De l'autre côté, on retrouve le Cambodge, le Laos et le Myanmar, classés parmi les pays les moins avancés au monde, où la majorité des habitants n'ont pas accès à la plupart des vaccins préconisés par l'OMS. Les gouvernements ne sont pas en mesure d'assurer une couverture vaccinale suffisante pour leur population et le recours aux ONG et organismes indépendants s'avère aujourd'hui encore inévitable.

Enfin, nous pouvons définir une catégorie de pays intermédiaires : l'Indonésie, les Philippines et le Vietnam. Ces trois pays possèdent un développement plus important que les trois pays les moins avancés de la zone. Cependant, il existe un ensemble de limites dans l'accès des populations aux vaccins recommandés par l'OMS.

A partir de ces constatations, la maturité des autorités de santé reflète généralement le développement économique et social de ces pays. Ainsi, Singapour, la Malaisie et la Thaïlande possèdent des réglementations relativement complètes et cohérentes. A l'inverse et comme développé précédemment, on peut citer un ensemble de lacunes existantes dans les évaluations scientifiques réalisées par les autorités de santé des autres pays de l'ASEAN.

C'est pourquoi l'OMS a mis en place des programmes d'aide au développement des autorités de santé pour aider les pays qui en ont le plus besoin. Aujourd'hui, seul soixante pays possèdent des autorités de santé dites fonctionnelles.

En ASEAN, elles adoptent des règlements de plus en plus exigeants, pas toujours cohérents pour construire une évaluation de qualité, et qui au final, entravent d'une certaine manière l'accès au marché. Est-ce un moyen, en multipliant les exigences, de se prémunir d'un manque d'expertises de leurs autorités de santé ? Est-ce une volonté pour le Vietnam, la Thaïlande et l'Indonésie de privilégier leurs producteurs locaux ?

La grande majorité des gouvernements de l'Asie du Sud Est calque leurs réglementations sur celles déjà existantes des pays membres d'ICH. Ils imposent également aux entreprises pharmaceutiques

étrangères d'obtenir au préalable une AMM dans un pays dit de référence, correspondant généralement aux pays membres d'ICH, pour s'assurer que le vaccin a bien été évalué par une autorité compétente. A cela, ils rajoutent un ensemble d'exigences strictes, difficilement réalisables et qui complexifient les procédures d'enregistrement dans leurs pays.

Au vu des différences existantes entre les réglementations de chaque pays, l'harmonisation aurait pu traduire une volonté de s'entraider pour capitaliser sur les compétences existantes entre les autorités de santé. Elle a pour but final d'aboutir à la mise en place d'une procédure réglementaire efficace et simplifiée pour accéder plus facilement au marché. Cependant, des exigences supplémentaires spécifiques à l'ASEAN se sont rajoutées, multipliant une fois de plus les difficultés pour les fabricants. La tendance actuelle se dirige vers une complexification des réglementations et vers une stagnation dans l'avancée du processus d'harmonisation des pays de l'Asie du Sud Est.

B. L'état du marché des vaccins en 2013

Aujourd'hui, les stratégies d'accès au marché public pour les fabricants de vaccins évoluent et se différencient en fonction de deux catégories de producteurs.

D'un côté, on retrouve les cinq multinationales américaines et européennes de vaccins, GSK, Sanofi, Merck, Novartis et Pfizer, qui dominent le marché. Leur production représentait notamment 85% des ventes mondiales en 2008.

Elles sont le plus souvent à l'origine de la recherche et développement de nouveaux produits pharmaceutiques. Leur stratégie de R&D était jusqu'à présent basée sur le développement de vaccins toujours plus innovants pour des ventes en petites quantités réservées aux populations des pays développés. La plupart d'entre elles ciblent aujourd'hui les marchés émergents, tels que ceux des pays de l'Asie du Sud Est.

De l'autre côté, l'UNICEF, la GAVI et l'OMS, acteurs historiques dans l'évolution de la vaccination mondiale, cherchent à favoriser l'émergence de nouveaux producteurs pour augmenter la concurrence et faire chuter les prix. Ces nouveaux fabricants sont présents dans les pays en voie de développement et ils se concentrent sur la production de vaccins essentiels du PEV pour lesquels la difficulté de production est moindre.

Aujourd'hui, l'entrée de la GAVI dans le financement de la vaccination a changé l'état du marché mondial des vaccins. Elle a apporté des soutiens financiers conséquents aux gouvernements pour leur permettre de s'approvisionner à moindre coût par l'UNICEF. Elle a également sécurisé les capacités d'approvisionnement en s'assurant que l'information du marché soit disponible, transparente et précise pour les acheteurs et les fournisseurs (ex : transparence des prix, prévisions précises de la demande sur les produits fabriqués).

En lien avec la GAVI, l'ONU cherche également à façonner le marché en équilibrant l'offre et la demande. L'OMS crée alors un standard de qualité, la préqualification, et forme en parallèle les autorités de santé nationales. Ainsi, l'OMS fournit un guide de vaccins de qualité pour l'UNICEF et les futurs acheteurs. Cette liste aide à sécuriser les lots de vaccins circulant sur le marché mondial et promeut dans un même temps les produits de fabricants qui n'auraient pas la visibilité et la

renommée d'une multinationale. Aujourd'hui, l'UNICEF achète 40% du volume total de ses doses de vaccins à des fabricants indiens.

La figure 38 donne un état des lieux de l'état du marché des vaccins du PEV en 2012.

Vaccins UNICEF du PEV	Etat du Marché Mondial
Rougeole – Oreillons – Rubéole	Production mondiale insuffisante Grands producteurs favorisés par des prix élevés
Fièvre jaune	Production mondiale insuffisante Grands producteurs favorisés par des prix élevés
<i>Haemophilus Influenzae</i> b / Diphtérie –Tétanos – Poliomyélite	Offre mondiale suffisante
Diphtérie –Tétanos – Coqueluche	Production mondiale insuffisante Grands producteurs favorisés par des prix élevés
<i>Haemophilus Influenzae</i> b / Diphtérie –Tétanos – Poliomyélite / Coqueluche	Marché équilibré De plus en plus de fabricants
Pneumocoque à 23 valences	Production mondiale insuffisante Nouveau vaccin GAVI entrant dans un programme à long terme

Figure 38 : Etat du marché des différents vaccins retrouvés dans le PEV (42)

L'OMS, la GAVI et l'UNICEF continuent à pousser l'entrée de fournisseurs des pays émergents pour créer cette libre concurrence sur le marché des vaccins. Cependant, la complexité grandissante des nouveaux vaccins, l'augmentation des réglementations pour obtenir l'AMM, le manque de capacités technologiques et les barrières liées à la propriété intellectuelle compliquent encore l'émergence de ces nouveaux fabricants.

II- Les possibilités d'actions des fabricants de vaccins pour obtenir l'accès aux marchés publics

L'accès au marché public implique obligatoirement deux étapes préalables. Premièrement, le fabricant doit obtenir son autorisation de mise sur le marché par l'autorité compétente nationale. Une fois obtenue, le fabricant pourra répondre à un appel d'offres si son produit satisfait les spécifications techniques imposées. S'il remporte l'offre, le vaccin sera acheté par le gouvernement et mis à disposition de sa population par le biais du marché public.

Le marché public de chaque pays de l'ASEAN a un mode de fonctionnement qui lui est propre. En effet, le code légal des marchés publics qui encadre les procédures d'appel d'offres relève de la souveraineté des états et est donc spécifique à chaque pays. Ainsi un fabricant doit savoir s'adapter aux particularités de chaque pays de la zone.

L'UNICEF a, quant à elle, développé des connaissances lui permettant d'accéder plus facilement aux marchés publics de certains pays émergents. Dans certains pays, les procédures nationales sont en

effet difficiles d'accès, incohérentes, sujettes à la corruption ou encore privilégiées pour les producteurs locaux. Ainsi, un fabricant de vaccins qui souhaiterait accéder au marché public d'un pays de l'ASEAN doit dans un premier temps faire face à la connaissance des différentes procédures d'appels d'offres nationales.

Dans un deuxième temps, la plupart des pays imposent dans ses spécifications techniques que les vaccins soient préqualifiés. Pour pouvoir rivaliser avec les fabricants préqualifiés ou répondre aux appels d'offres de l'UNICEF, il est donc préférable de passer au préalable par cette procédure de préqualification. Si l'entreprise cible le marché des pays émergents, il peut éventuellement opter pour la procédure de l'article 58, lui permettant à la fois d'éviter une commercialisation en Europe s'il n'y a pas d'intérêts marchés mais également d'obtenir une préqualification accélérée par l'OMS.

Cet article 58 a été mis en place par la communauté européenne pour aider les fabricants à commercialiser leurs vaccins dans les pays émergents. Cependant, l'OMS n'a pas réellement formé les autorités à cette nouvelle procédure qui voit là une évaluation de sous-qualité de la procédure européenne. Il ne confère pas aujourd'hui un réel avantage puisque l'entreprise doit toujours se confronter à la réalisation d'un enregistrement national et à la méfiance des autorités locales à l'égard de cette nouvelle procédure. Une évolution future permettra-t-elle d'intégrer cette nouvelle procédure dans les réglementations locales des pays de l'ASEAN, voire même d'apporter des privilèges par rapport à une procédure centralisée européenne ?

III- La position paradoxale des fabricants de vaccins étrangers

Aujourd'hui, l'OMS affiche clairement son objectif d'améliorer la capacité des autorités de santé. Elle organise des congrès et des formations par des intervenants extérieurs, met en place des programmes de renforcement des autorités. Cependant, les fabricants étrangers sont très souvent sollicités par l'OMS et les autorités locales pour contribuer à améliorer leurs compétences.

Ainsi, il est fréquent lors des processus d'évaluation des médicaments, que certaines autorités de santé, à l'image de la Thaïlande et du Vietnam, demandent des informations confidentielles sur leurs procédures de production ou de contrôles de la qualité. Le Vietnam va même jusqu'à demander, hors des procédures d'évaluation, des informations à certaines entreprises étrangères pour aider leurs fabricants locaux.

Par ailleurs, les vaccins deviennent de plus en plus innovants et exigent des techniques de pointe pour pouvoir les évaluer (ex : vaccins IMOJEV® et Hexaxim® ...). Certaines multinationales fournissent ainsi le matériel sophistiqué nécessaire aux autorités locales dans le but d'accélérer leurs procédures d'enregistrement.

L'OMS instaure des procédures d'évaluation parallèle entre autorités expérimentées et autorités en développement. Elle encourage les fabricants de vaccin à s'engager dans ces procédures longues et difficiles à mener. Les autorités proposées par l'OMS ne sont pas toujours raisonnables pour les fabricants au vu de leurs niveaux d'expertises et du suivi post-commercialisation qui en découlera (futur pays de référence plus ou moins reconnu, rapidité d'évaluation des variations, ...).

Les fabricants étrangers assurent parfois le relai avec l'OMS lors de l'émergence de nouvelles réglementations incohérentes. Par exemple, lors de la conduite du programme IDP de l'autorité Vietnamienne, des exigences irrationnelles sur la conduite d'essais cliniques locaux à effectuer lors de certaines variations sont apparues (76). Ce sont les multinationales étrangères qui ont alors alerté l'OMS.

Ainsi, les fabricants étrangers se retrouvent rapidement dans des positions ambiguës. D'un côté, ils essaient d'aider les autorités locales pour les accompagner dans l'évaluation de leurs propres produits. Mais de l'autre côté, plus les autorités de santé évolueront, et plus cela aboutira à la complexification des futures réglementations locales. Est-ce aux fabricants de former les autorités compétentes, qui sont les seules responsables des autorisations de mise sur le marché ?

Pour le moment, elles n'ont pas d'autres alternatives que de collaborer avec l'OMS et dans les processus d'harmonisation pour essayer d'influencer les futurs standards qui seront adoptés et qui leur seront donc imposés.

IV- De nouvelles évolutions en perspectives

Aujourd'hui, le système mis en place par la GAVI est destiné à perdurer car il est basé sur un mode de fonctionnement qui s'auto-entretient. L'argent obtenu par l'Alliance auprès des différents partenaires est directement utilisé pour financer les programmes de vaccinations. De cette manière, il est fort probable que la GAVI soit encore un acteur du marché du vaccin d'ici une dizaine d'années.

Actuellement, l'UNICEF a mis en place une démarche auprès des pays à moyen revenu qui ne peuvent pas disposer de l'aide de la GAVI mais qui ne sont pas suffisamment riches pour financer leurs propres campagnes vaccinales. En effet, l'UNICEF a constaté que les pays les plus pauvres et ainsi éligibles à la GAVI possédaient une meilleure couverture vaccinale en comparaison des pays à moyen revenu.

Les prix proposés par les multinationales pharmaceutiques restent inférieurs à ceux appliqués aux pays riches. Cependant ils dépassent considérablement les prix proposés aux pays qui peuvent bénéficier de l'aide de la GAVI.

Ainsi, les pays à revenu intermédiaire se trouvent aujourd'hui face au choix d'introduire de nouveaux vaccins aux dépens d'autres priorités nationales de santé. L'UNICEF souhaite donc mettre en place des mécanismes pour aider ces pays intermédiaires à avoir accès à des niveaux de prix plus bas que ceux obtenus par des appels d'offres en direct. Certains pays de l'ASEAN seraient directement concernés par ces futures propositions.

Les actions de l'ONU et de la GAVI vont encore continuer à influencer l'évolution du marché pour tenter de rétablir un équilibre entre pays développés et pays nécessiteux. A cela, les fabricants devront également se confronter vers une tendance à la complexification des réglementations. L'ASEAN suit ce mouvement général et le processus d'harmonisation n'est pas prêt d'aboutir à la reconnaissance mutuelle entre états.

Conclusion générale

Dans les stratégies d'accès au marché public, une entreprise pharmaceutique doit prendre en considération plusieurs éléments.

Premièrement, les pays de l'Asie du Sud Est sont des pays en voie de développement où les niveaux économiques rendent difficiles l'introduction de nouveaux vaccins. C'est pourquoi la mise en place d'un marché public reste un moyen indispensable pour mettre en concurrence les fabricants, diminuer les prix et les difficultés d'approvisionnement et ainsi faciliter l'accès aux populations.

Le marché public des vaccins est sous le contrôle des gouvernements de l'ASEAN. Pour accéder à ce marché, une entreprise pharmaceutique doit tout d'abord appréhender les modes de fonctionnement de chaque pays mais également inscrire leurs vaccins dans le programme national de vaccination du pays. Les PNVs sont déterminés par les gouvernements en fonction des besoins en matière de couverture vaccinale de leur population et en fonction des coûts d'introduction des vaccins. Ainsi les types de vaccins présents sur les marchés publics des pays de l'ASEAN sont souvent des vaccins assurant une couverture élémentaire. Cependant, la mise en place de marchés publics encadrés par la GAVI et l'OMS a favorisé le développement de nouveaux fabricants des pays émergents, et ce contexte concurrentiel joue un rôle prépondérant dans la régulation des prix.

Aujourd'hui, on distingue trois grandes catégories de pays au sein de l'ASEAN.

La première catégorie comprend Singapour, la Malaisie, Brunei Darussalam et la Thaïlande, pays autonomes en matière de financement de leurs programmes nationaux de vaccination. Leur réglementation pharmaceutique et la maturité des autorités de santé sont à l'image de leur développement économique.

Ensuite, Philippines, Indonésie et Vietnam constituent les pays intermédiaires, pour lesquels on peut identifier des difficultés plus importantes. L'Indonésie et le Vietnam possèdent encore aujourd'hui des aides financières et un support de la GAVI et de l'UNICEF pour certains vaccins.

Enfin, trois pays plus en difficultés, le Cambodge, le Laos et le Myanmar sont aujourd'hui entièrement soutenus par les aides des ONG internationales. Leur marché public est totalement contrôlé par le PEV de l'OMS et les réglementations de mises sur le marché sont très en retard.

Les différences de maturité des autorités de santé constituent le deuxième élément à prendre en considération par les fabricants car elles jouent un rôle primordial dans l'accès au marché. Les entreprises pharmaceutiques doivent préalablement obtenir une AMM dans un pays de référence avant de pouvoir s'orienter vers ces pays, puis se confronter aux multiples exigences des procédures d'enregistrement de chaque pays de l'ASEAN. En parallèle, l'OMS encourage les autorités à développer leurs capacités d'expertise. Les autorités de santé voient parfois dans les procédures d'enregistrement un terrain propice à l'expérimentation de nouvelles réglementations. Les fabricants peuvent se trouver face à des exigences non scientifiquement prouvées et difficiles à interpréter ou bien être sollicités pour des programmes d'encadrement ou de formations. Il peut s'avérer délicat pour une multinationale de se positionner entre la volonté d'accompagner les pays dans leurs développements et le danger de se substituer aux organismes internationaux.

Enfin, une troisième composante entre en ligne de compte pour la moitié des pays de la zone : la procédure de préqualification et les appels d'offres internationaux de l'UNICEF. Cette préqualification reste un prérequis dont une entreprise pharmaceutique ne peut pas se passer pour

accéder aux marchés publics de certains pays, dont notamment ceux du Cambodge, du Laos et du Myanmar. Par ailleurs, même si les autres pays de l'ASEAN ne sont pas entièrement approvisionnés par l'UNICEF, un vaccin préqualifié reste une garantie de qualité qui est souvent requis dans les spécifications techniques des appels d'offres de la zone.

Aujourd'hui, l'accès au marché public rencontre de nombreuses difficultés pour les producteurs de vaccins. On peut ainsi présager deux tendances possibles d'évolution du marché public des pays de l'Asie du Sud Est.

La première concerne une évolution probable de la maturité des autorités de santé locales encadrée par l'OMS avec une harmonisation des réglementations nationales. Cependant, en fonction de l'orientation que souhaite prendre les pays de l'ASEAN, on observera soit une harmonisation avec les standards des pays de l'ICH, soit une complexification pour protéger leurs producteurs locaux.

La deuxième tendance concerne la modification du marché mondial des vaccins, actuellement centré sur cinq multinationales, et l'émergence de nouveaux fabricants des pays en voie de développement poussés par l'OMS. On peut alors supposer que l'arrivée de ces nouveaux producteurs entraînera encore une baisse des prix et favorisera l'accès aux vaccins en ASEAN. Cette mondialisation de la production devra toutefois être encadrée par les organismes internationaux et les autorités de santé pour assurer le maintien des standards de qualité propres aux produits pharmaceutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Wikipédia.** Location Southeast Asia. [En ligne] 17 Janvier 2013. [Citation : 20 Juillet 2013.] <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:LocationSoutheastAsia.PNG>.
2. **Maurice, John.** *Vaccins et vaccination : la situation dans le monde - Troisième édition.* Genève : OMS, 2010.
3. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Asia pacific strategy for emerging diseases.* Région Asie du Sud-Est : s.n., 2010. 978 92 9061 504 0.
4. **Belgharbi, Lahouari.** *Global & regional overview on the WHO programme on strengthening national regulatory authority (NRAs).* Bangkok : OMS, 2012.
5. **Davidson, Paul J.** ASEAN Features - The ASEAN way and the role of law in ASEAN economic cooperation. *Singapore Year Book of International Law and Contributors.* 2004, pp. 165-176.
6. **Beeson, Mark.** *Contemporary Southeast Asia.* s.l. : Palgrave Macmillan, 2004.
7. **The Asean Declaration (Bangkok Declaration).** *Associations of southeast asian nations.* [En ligne] Aout 1967. [Citation : 29 juin 2012.] <http://www.asean.org/component/zoo/item/the-asean-declaration-bangkok-declaration>.
8. **Treaty of Amity and Cooperation in Southeast Asia Indonesia,** 24 February 1976 . *Associations of southeast asian nations.* [En ligne] 24 Fevrier 1976. [Citation : 29 juin 2012.] <http://www.asean.org/component/zoo/item/treaty-of-amity-and-cooperation-in-southeast-asia-indonesia-24-february-1976-3>.
9. **Association of South-East asian nations.** ASEAN secretariat overview. *Association of South-East asian nations.* [En ligne] [Citation : 29 juin 2012.] <http://www.aseansec.org/147.htm>.
10. **Leclerc, Jacques.** ASEAN - ANASE. *L'aménagement linguistique dans le monde.* [En ligne] 2012. <http://www.tlfq.ulaval.ca/axl/asie/ASEAN.htm>.
11. **Nations Unies.** *Loi type de la CNUDCI sur la passation des marchés de biens, de travaux et de services.* New York : s.n., 1995.
12. **Duong, Tran thi thy.** *Aspects juridiques de la participation des états de l'ASEAN à l'OMC.* Paris : L'Harmattan, 2008.
13. **Organisation Mondiale du Commerce.** *Examen des politiques commerciales - Rapport de la Malaisie.* 2009.
14. **Organisation Mondiale du Commerce.** L'accord plurilatéral sur les marchés publics. [En ligne] 2012. http://www.wto.org/french/tratop_f/gproc_f/gp_gpa_f.htm.

15. **Makowski, F.** formation aux marchés publics. [En ligne] 2001/2011. <http://www.marche-public.fr/Marches-publics/Textes/Directives/2004-18-CE/Directive-2004-18-CE.htm>.
16. **AMP - Accord sur les marchés publics de l'OMC.** formation aux marchés publics. [En ligne] 2001/2011. <http://www.marche-public.fr/Marches-publics/Definitions/Entrees/AMP-Accord-marches-publics.htm>.
17. **CNUDCI.** Textes de la CNUDCI, état des ratifications. *Commission des Nations unies pour le droit commercial international*. [En ligne] 2012. http://www.uncitral.org/uncitral/fr/uncitral_texts.html.
18. **Ustor, Endre.** Développement progressif du droit commercial international : un nouveau programme juridique de l'ONU. *Annuaire français de droit international - Volume 13*. 1967, pp. 289-306.
19. **Nations Unies.** *Guide de la CNUDCI - L'essentiel sur la commission des Nations Unies pour le droit commercial international*. Vienne : Nations Unies, 2007. Annexe II - Etats membres de la CNUDCI. ISBN 978-92-1-233438-7.
20. **Makowski, F.** Appels d'offres. *marché public*. [En ligne] 2001/2011. <http://www.marche-public.fr/Marches-publics/Definitions/Entrees/Appel-offres.htm>.
21. **Asian Development Bank - Organisation for Economic Co-operation and Development.** Curbing corruption in public procurement in Asia and the Pacific - Progress and challenges in 25 countries. *OECD*. [En ligne] 2006. <http://www.oecd.org/site/adboecdanti-corruptioninitiative/37575976.pdf>.
22. **De Clarens, Baptiste.** *Le fonctionnement des systèmes de passation de marchés publics en ASEAN*. Singapour, 31 juillet 2012.
23. **Asia Pacific procurement forum.** Country procurement profiles. *Asia Pacific procurement forum*. [En ligne] 2012. http://adbprocurementforum.net/?page_id=1418.
24. **Université de Malaisie.** Inaugural international conference on public procurement regulation in emerging economies. *University of Malaysia*. [En ligne] 2008 - 2012. <http://law.um.edu.my/?modul=artikel&pilihan=papar&id=582>.
25. **Banque mondiale.** *Note technique pour la passation des marchés de produits de santé*. 2000.
26. **Ministère de la Thaïlande.** Regulation of the office of the prime minister on procurement. 2002.
27. **Ministère de l'économie et des finances.** World bank country procurement assessment report. septembre 2004.
28. **Yuan, Luo.** Cambodia's Parliament passes draft law on public procurement. *Asean-China Free Trade Area*. [En ligne] 3 janvier 2012. [Citation : 12 juillet 2012.] <http://www.asean-cn.org/Item/4335.aspx>.

29. **Alliance GAVI.** GAVI alliance's draft vaccine supply and procurement strategy for the period 2011-2015. *GAVI*. [En ligne] 04 juillet 2011.
<http://search.sweetim.com/search.asp?q=GAVI+Alliance%E2%80%99s+draft+vaccine+supply+and+procurement+strategy+for+the+period+2011-2015&ln=fr&src=1006&sf=0>.
30. **Wilson, Paul & Jones, Andrew.** *Vaccins : état des lieux de l'accès dans les pays en développement et de la recherche*. Genève : s.n., 2010.
31. **Brenzel, Logan & Jones, Andrew.** *Guide du financement de la vaccination - Manuel de référence à l'usage des hauts responsables et des gestionnaires de programme*. s.l. : OMS, 2010.
32. **Mercer Management Consulting.** *Lessons learned: new procurement strategies for vaccines - Final report to the GAVI board*. Etats-Unis : s.n., 2002.
33. **Marchal, Manuel.** Le Pacifique au centre du monde. *Témoignages*. 26 Novembre 2012. Journal fondé en 1944 par le Dr Raymond Vergès.
34. **Fletcher, Jonathan, et al.** A comparison of ASEAN and Chinese drug registration requirements. *Regulatory Rapporteur*. Juillet - Aout 2012, pp. 12-18.
35. **UNICEF.** East Asia and the Pacific. *UNICEF*. [En ligne] 2012. [Citation : 30 juin 2012.]
<http://www.unicef.org/infobycountry/eastasia.html>.
36. **Organisation Mondiale de la Santé.** Pays. *OMS*. [En ligne] 2012. [Citation : 30 juin 2012.]
<http://www.who.int/countries/fr/>.
37. **Human development reports.** Country profiles and international human development indicators. *International human development indicators*. [En ligne] 2012. [Citation : 30 juin 2012.]
<http://hdr.undp.org/en/data/profiles/>.
38. **Beeson, Mark.** Introduction: making sense of Southeast Asia. *Palgrave macmillan*. [En ligne] 2012. [Citation : 30 juin 2012.] <http://www.palgrave.com/PDFs/0230202926.pdf>.
39. **ASEAN secretariat.** Agreement on the common effective preferential tariff (CEPT) Scheme for the ASEAN Free Trade Area. *Association of South-East asian nations*. [En ligne] 28 janvier 1992. [Citation : 01 juillet 2012.] <http://www.aseansec.org/1413.htm>.
40. **Institut de veille sanitaire.** Situation épidémiologique de l'encéphalite japonaise dans le Monde. *invs santé*. [En ligne] 03 février 2009.
http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite_japonaise_240409.pdf.
41. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.]
[http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=THA](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=THA).

42. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=MYS](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=MYS).
43. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=SGP](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=SGP).
44. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=PHL](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=PHL).
45. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *Organisation Mondiale de la Santé*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=IDN](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=IDN).
46. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=VNM](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=VNM).
47. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=MMR](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=MMR).
48. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=KHM](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=KHM).
49. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. *World Health Organization*. [En ligne] 2013. [Citation : 5 Janvier 2013.] [http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria\[country\]\[\]=LAO](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria[country][]=LAO).
50. **Organisation Mondiale de la Santé.** A propos de l'OMS. *OMS*. [En ligne] 2012. <http://www.who.int/about/fr/>.
51. **Organisation Mondiale de la Santé.** L'alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) - Aide-Mémoire N°169. *Organisation mondiale de la santé*. [En ligne] mars 2001. <https://apps.who.int/inf-fs/fr/am169.html>.

52. **Alliance GAVI.** *GAVI Alliance Manuel - Procédures en usage pour les demandes de soutien et le suivi.* s.l. : GAVI alliance secrétariat, 2008.
53. **Alliance GAVI.** *Innovative Finance.* Londres : s.n., 2011. 9.
54. **Alliance GAVI.** Countries eligible for support. *GAVI Alliance.* [En ligne] 2013. [Citation : 14 Juillet 2013.] <http://www.gavialliance.org/support/apply/countries-eligible-for-support/>.
55. **Alliance GAVI.** Countries approved for support. *GAVI alliance.* [En ligne] 2012. <http://www.gavialliance.org/results/countries-approved-for-support/>.
56. **F. Makowski.** UGAP - Union des Groupements d'Achats Publics. *marché public.* [En ligne] 2001/2011. <http://www.marche-public.fr/Marches-publics/Definitions/Entrees/UGAP.htm>.
57. **Laternus, Patrick.** *Le rôle de l'UNICEF dans la passation des marchés.* [interv.] Sanofi Pasteur. Août 2012.
58. **Jarret, Stephen.** Pénurie de vaccins. *Organisation mondiale de la santé.* [En ligne] 2012. http://www.unicef.org/french/immunization/23244_shortage.html.
59. **Organisation Mondiale de la Santé.** *Compte rendu analytique d'une réunion sur le renforcement des capacités de réglementation des vaccins.* Genève : s.n., 2007. pp. 181-184, Relevé épidémiologique hebdomadaire OMS. Relevé du 16 mai 2008, 83e année . 20.
60. **Organisation Mondiale de la Santé.** National regulatory authorities. *OMS.* [En ligne] 2012. http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities%20/role/en/index.html.
61. **Davey, Sheila.** *Le point sur les vaccins et la vaccination dans le monde.* Genève : OMS, 2002.
62. **Organisation Mondiale de la Santé.** Strengthening regulatory capacity: a 10 year review of progress, revision of National Regulatory Authority benchmarking system and a look to the future. *OMS.* [En ligne] 2012. http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/tools_meeting_2007/en/.
63. **Belgharbi, Lahouari.** *Vaccine production, regulatory challenges and global supply: WHO global overview.* Paris : s.n., 2009. Séminaire sur les Affaires Réglementaires de la zone Asie-Pacifique.
64. **Khadem, A.** *The role of National Regulatory Authorities in technology transfer.* 2010.
65. **Belgharbi, Lahouari.** *First WHO NRA Strategic forum of regulatory agency for vaccines.* Bangkok : Organisation Mondiale de la Santé, 2011. 3-5 mai.
66. **Khalik, Salma.** \$600m vaccine plant opens in Tuas. [En ligne] 2009. Disponible à l'adresse : http://www.pmo.gov.sg/content/pmosite/mediacentre/inthenews/primeminister/2009/June/_600m_vaccine_plantopensintuaspmleesaiditmarkedsignificantvictor.html.

67. **Pandeya, Radhieka.** WHO lifts vaccine embargo on India. 20 Avril 2009.

68. **Prapassorn, T & Singh, Suringer.** *Parallel review experience of vaccine by two authorities (Thailand & India): benefits for providers / recipients & lessons learned.* Singapour : s.n., 2010. 29 Novembre - 3 Décembre.

69. **Ramkishan, A.** *An overview - Important initiatives of CDSCO undertaken by Ministry of Health & Family Welfare, Govt. of India.* Inde : s.n., 2011.

70. **Michael Smith Foundation for Health Research.** *Health Authority Capacity Building Grants : A preliminary report on the first three years.* Canada : s.n., 2009.

71. **International conference on harmonisation.** *Organisation of the common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use M4.* [Document] 13 janvier 2004. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R3_Organisation/M4_R3_organisation.pdf.

72. **ASEAN secretariat.** *Report of the 7th meeting of the ACCSQ-PPWG.* 2004.

73. **Commission Européenne.** Notice to applicants Volume 2B Medicinal products for human use. [En ligne] 2004. [Citation : 11 septembre 2011.] http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf.

74. **Ministère de la santé de la république socialiste du Vietnam.** Circular : Instructing the activities of exporting, importing of medicines and packaging directly contact the medicines. Hanoi, Vietnam : s.n., 2010 Décembre 2010. 47/2010/TT-BYT.

75. **European medicines Agency.** ICH Topic E5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. EMA. [En ligne] septembre 1998. [Citation : 10 avril 2011.] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002842.pdf. CPMP/ICH/289/95.

76. **Ministère de la santé de la république socialiste du Vietnam.** Circular : Guidelines for clinical trials on drugs. Hanoi, Vietnam : s.n., 02 février 2012. 03/2012/TT-BYT.

77. **Organisation Mondiale de la Santé.** Guidelines on the implementation of the WHO certification scheme on the quality of pharmaceutical products moving in international commerce. OMS. [En ligne] 2012. [Citation : 23 octobre 2010.]

78. **ASEAN Secretariat.** ACCSQ structure. *Associations of South-East asian nations.* [En ligne] 2012. [Citation : 9 septembre 2011.] http://www.aseansec.org/ACCSQ_structure.htm.

79. **ACCSQ PPWG.** *Report and annexes of the fourtennth meeting of the ASEAN consultative commettee for Standards and Quality Pharmaceutical Product Working Group (PPWG).* Ventiane : s.n., 2008. 20-22 Février.

80. **ACCSQ PPWG.** *Report and annexes of the eleventh meeting of the ASEAN consultative committee for Standards and Quality Pharmaceutical Product Working Group (PPWG).* Hanoi : s.n., 2006. 8-10 mars.
81. **ACCSQ PPWG.** *Report and annexes of the fifteenth meeting of the ASEAN consultative committee for Standards and Quality Pharmaceutical Product Working Group (PPWG).* Jerudong, Brunei Darussalam : s.n., 2008. 28-30 juillet.
82. **ACCSQ PPWG.** *Report and Annexes of the fifteenth meeting of the ASEAN Consultative Committee for Standards and Quality Pharmaceutical Product Working Group (PPWG).* Bangkok : s.n., 2012. Juillet.
83. **Journal officiel des Communautés européennes.** Directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. 28 novembre 2001.
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0067:FR:PDF>.
84. **Jackman, Margaret.** An overview of the European Union's new medicines legislation: implications for the pharmaceutical industry. *International journal of pharmaceutical medicine.* Vol. 20, 4, pp. 251-261.
85. **Chemtob-Concé, Marie-Catherine.** La réforme européenne de la législation pharmaceutique. *Bulletin de l'ordre.* novembre 2002, 396, pp. 525-533.
86. **Parlement Européen et conseil de l'UE.** Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *EUR-LEX.* [En ligne] 6 Novembre 2001. [Citation : 16 Juin 2013.]
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20110120:FR:PDF>.
87. **Commission Européenne.** Volume 2A Procedures for marketing authorisation chapter 1 marketing authorisation. *Europa.eu.* [En ligne] novembre 2005. [Citation : 22 juin 2011.]
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap1_2005-11_en.pdf.
88. **Commission Européenne.** Application of the "Sunset Clause" in the review of the pharmaceutical legislation to medicinal products authorised before directives 2004/27/EC and 2004/28/EC and regulation (EC) No 726/2004 start to apply. *Europea.eu.* [En ligne] 3 octobre 2005. [Citation : 22 juin 2011.]
http://ec.europa.eu/health/files/pharmacos/docs/doc2005/10_05/sunsetclause_10-2005_en.pdf.
89. **Agence Européenne du Médicament.** European Medicines Agency post-authorisation procedure advice for users of the centralised procedure. *European Medicines Agency.* [En ligne] novembre 2012. [Citation : 20 juin 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500003981.pdf. EMEA-H-19984/03 Rev 26.

90. **AFMPS.** Application des dispositions relatives à la sunset clause en Belgique pour les médicaments autorisés au niveau national. 7 octobre 2011. Version du 11.01.2011 corrigée le 7/10/2011.

91. **ANSM.** Avis aux titulaires d'AMM et d'enregistrement - CADUCITE. <http://ansm.sante.fr/>. [En ligne] mai 2012. [Citation : 3 août 2012.]
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b0f9abf66f69b89b6bf72dd49cab9a45.pdf.

92. **Agence Européenne du Médicament.** Guideline on procedural aspects regarding a CHMP scientific opinion in the context of cooperation with the world health organisation (WHO) for the evaluation of medicinal products intended exclusively for markets outside the community. EMA. [En ligne] 17 novembre 2005. [Citation : 21 octobre 2010.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003883.pdf. EMEA/CHMP/5579/04 Rev.1.

93. **Agence Européenne du Médicament.** EMEA Procedural advice on medicinal products intended exclusively for markets outside the community under article 58 of regulation (EC) No 726/2004 in the context of co-operation with the world health organization (WHO). EMA. [En ligne] 1 avril 2009. [Citation : 23 juin 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/02/WC500074039.pdf. EMEA/534107/2008.

94. **Agence Européenne du Médicament.** Administration information application form for a scientific opinion according to article 58 of Regulation (EC) 726/2004. EMA. [En ligne] avril 2009. [Citation : 23 juin 2011.]
http://www.ema.europa.eu/doc/en_GB/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500004804.doc. EMEA/210134/2008.

95. **Agence Européenne du médicament.** Summary of opinion for Hexaxim. EMA. [En ligne] 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/06/WC500129095.pdf. EMEA/CHMP/409930/2012.

96. **Agence Européenne du Médicament.** Opinions on medicines for use outside the European Union. EMA. [En ligne] 1995-2012. [Citation : 24 juin 2011.]
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000312.jsp&murl.

97. **Agence Européenne du Médicament.** Scientific Discussion on Aluvia. EMA. [En ligne] 2006. [Citation : 12 janvier 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073939.pdf.

98. **Agence Européenne du Médicament.** Scientific Discussion on Lamivudine ViiV. EMA. [En ligne] 2006. [Citation : 12 janvier 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073950.pdf.

99. **Agence Européenne du Médicament.** Scientific discussion on Lamivudine - Zidovudine. *EMA*. [En ligne] 2006. [Citation : 12 janvier 2011.]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/02/WC500073960.pdf.
100. **Banque mondiale.** Note technique : Passation des marchés de produits de santé. [En ligne] 2000. [Citation : 20 avril 2012.] siteresources.worldbank.org/INTPROCUREMENT/Resources/health-tn-fv1.doc.
101. **Banque Mondiale.** Standard bidding documents : procurement of health sector goods (pharmaceuticals, vaccins, and condoms). *worldbank*. [En ligne] août 2008. [Citation : 25 juillet 2012.]
<http://siteresources.worldbank.org/INTPROCUREMENT/Resources/health-Aug-08-ev1.pdf>.
102. **Dellepian, Nora & Rodriguez, Carmen.** *WHO technical specifications and prequalification*. Copenhagen : s.n., 2008. 10 décembre.
103. **Organisation Mondiale de la Santé.** Prequalification procedure for vaccines evaluated by EMA under article 58 of regulation (EC) No 726/2004. Bruxelles : s.n., 15 avril 2010.
104. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO model list of essential medicines. *WHO*. [En ligne] mars 2009. [Citation : 20 décembre 2010.] 16e liste.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/a95055_eng.pdf.
105. **Organisation Mondiale de la Santé.** Assessing the programmatic suitability of vaccine candidates for WHO Prequalification. *WHO*. [En ligne] 9 février 2012. [Citation : 18 mars 2012.]
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/who_pspq_criteria.pdf.
106. **Organisation Mondiale de la Santé.** Annex 10: Procedure for prequalification of pharmaceutical products. *WHO*. [En ligne] 2011. [Citation : 2 juillet 2011.] WHO Technical Report Series No 961.
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex10.pdf.
107. **Organisation Mondiale de la Santé.** Annex 11: Guidelines on submission of documentation for prequalification of innovator finished pharmaceutical products approved by stringent regulatory authorities. *WHO*. [En ligne] 2011. [Citation : 2 juillet 2011.] WHO Technical Report Series No 961.
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex11.pdf.
108. **Organisation Mondiale de la Santé.** Requirements for stability studies of finished pharmaceutical products. *WHO*. [En ligne] 29 mars 2010. [Citation : 29 juin 2011.]
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/stability/Stability_Requirements.pdf.
109. **International conference on harmonisation.** Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). 6 Février 2003.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2__Guideline.pdf.
110. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO prequalified vaccines. *WHO*. [En ligne] 2012. [Citation : 28 août 2012.]
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/index.html.

111. **Gouvernement du Pakistan.** *Expanded programme on immunization ministry of inter-provincial coordination government of Pakistan.* Ministère du Pakistan. 2011. p. 31, Bidding documents for procurement. Programme d'approvisionnement du tOPV pour l'année 2011-2012.
112. **Organisation Mondiale du Commerce.** Marchés Publics : accord Plurilatéral - Aperçu de l'Accord sur les marchés publics. *OMC.* [En ligne] 2012. [Citation : 25 avril 2012.] http://www.wto.org/french/tratop_f/gproc_f/gpa_overview_f.htm.
113. **Organisation Mondiale de la Santé.** WHO vaccine preventable diseases monitoring system. *WHO.* [En ligne] 4 octobre 2012. [Citation : 2 novembre 2012.] http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm.
114. **Gouvernement de Malaisie.** Malaysia's government procurement regime. *treasury.* [En ligne] novembre 2010. [Citation : 10 août 2012.] http://www.treasury.gov.my/pdf/lain-lain/msia_regime.pdf.
115. **GPO MBP.** G.P.O.-Mbp Co., Ltd. *Bangkok Companies.* [En ligne] 2012. [Citation : 12 août 2012.] Base de données sur les compagnies de Bangkok. http://bangkokcompanies.com/thailand_companies/G2/gpo_mbp.htm.
116. **Rosenbom, Katinka.** *Extra session procurement overview and tender process.* 2008. UNICEF supply division - le 11 décembre.
117. **Rosenbom, Katinka.** *WHO procurement overview and tender process.* 2008. UNICEF supply division - le 10 décembre.
118. **UNICEF.** Supply catalogue. *supply catalogue.* [En ligne] 2012. [Citation : 25 août 2012.] <https://supply.unicef.org>.
119. **Davey, Sheila.** *Vaccins et vaccination : la situation actuelle.* Genève : OMS - UNICEF, 1996.
120. **Organisation Mondiale de la Santé.** Biologicals - vaccine standardization. *World Health Organization.* [En ligne] 2013. [Citation : 14 Juillet 2013.] <http://www.who.int/biologicals/vaccines/en/>.

ANNEXE I - Correspondance Table ICH-CTD – ASEAN-CTD

CORRESPONDANCE TABLE ICH CTD/ASEAN CTD - OCT 2011

ICH CTD		ASEAN CTD	
MODULE 2			
2.2	Introduction	IA	Introduction
2.3	Quality Overall Summary	II.B	Quality Overall Summary
2.3	Introduction	II.B	Introduction
2.3.S	Drug substance	II.B.S	Drug substance
2.3.P	Drug Product	II.B.P	Drug Product
2.3.A	Appendices	II.B.A	Appendices
2.3.R	Regional Information	II.B.R	Regional Information
2.4	Nonclinical Overview	III.B	Nonclinical Overview
2.5	Clinical Overview	IV.B	Clinical Overview
2.6	Nonclinical Written and Tabulated Summaries	III.C.2	Nonclinical Written and Tabulated Summaries
2.6.1	Introduction	III.C.1.1	Introduction
NA	NA	III.C.1	Nonclinical Written Summaries
NA	NA	III.C.2	Nonclinical Tabulated Summaries
2.6.2	Pharmacology Written Summary	III.C.2.1.1	Pharmacology Written Summary
2.6.3	Pharmacology Tabulated Summary	III.C.2.1.2	Pharmacology Tabulated Summary
2.6.4	Pharmacokinetics Written Summary	III.C.2.2.1	Pharmacokinetics Written Summary
2.6.5	Pharmacokinetics Tabulated Summary	III.C.2.2.2	Pharmacokinetics Tabulated Summary
2.6.6	Toxicology Written Summary	III.C.2.3.1	Toxicology Written Summary
2.6.7	Toxicology Tabulated Summary	III.C.2.3.2	Toxicology Tabulated Summary
2.7	Clinical Summaries	IV.C	Clinical Summaries
2.7.1	Summary of biopharmaceutic and Associated Analytical Methods	IV.C.1	Summary of biopharmaceutic and Associated Analytical Methods
2.7.2	Summary of Clinical Pharmacology Studies	IV.C.2	Summary of Clinical Pharmacology Studies
2.7.3	Summary of Clinical Efficacy	IV.C.3	Summary of Clinical Efficacy
2.7.4	Summary of Safety	IV.C.4	Summary of Safety
2.7.5	References	IV.C.6	References
2.7.6	Synopses of Individual studies	IV.C.5	Synopses of Individual studies
MODULE 3		PART II	
3	Quality	II	Quality
3.2	Body of Data	II.C	Body of Data
3.2.S	Drug substance	II.C.S	Drug substance
3.2.S.1	General Information	II.C.S.1	General information
3.2.S.1.1	Nomenclature	II.C.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure	II.C.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	General Properties	II.C.S.1.3	General properties
3.2.S.2	Manufacture	II.C.S.2	Manufacture

3.2.S.2.1	Manufacturer(s)		Manufacturer(s)
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing process and process Controls		Description of Manufacturing process and process Controls
3.2.S.2.3	Control of Materials		Control of Materials
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates		Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.S.2.5	Process validation and/or Evaluation		Process validation and/or Evaluation
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development		Manufacturing Process Development
3.2.S.3	Characterisation		Characterisation
3.2.S.3.1	Elucidation of structure and other characteristics		Elucidation of structure and other characteristics
3.2.S.3.2	Impurities		Impurities
3.2.S.4	Controls of Drug subsatnce		Controls of Drug subsatnce
3.2.S.4.1	Specification		Specification
3.2.S.4.2	Analytical procedures		Analytical procedures
3.2.S.4.3	Validation of analytical procedures		Validation of analytical procedures
3.2.S.4.4	Batch analyses		Batch analyses
3.2.S.4.5	Justification of specification		Justification of specification
3.2.S.5	Reference standards or Materials		Reference standards or Materials
3.2.S.6	Container closure system		Container closure system
3.2.S.7	Stability		Stability
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions		Stability Summary and Conclusions
3.2.S.7.2	Post-approval stability protocol and stability commitment		Post-approval stability protocol and stability commitment
3.2.S.7.3	Stability data		Stability data
3.2.P	Drug Product		Drug Product
3.2.P.1	Description and composition of the drug product		Description and composition
3.2.P.2	Pharmaceutical Development		Pharmaceutical Development
NA	NA		Information on development studies
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product		Components of the Drug Product
3.2.P.2.2	Drug Product		Drug Product
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development		Manufacturing Process Development
3.2.P.2.4	Container closure system		Container closure system
3.2.P.2.5	Microbiological attributes		Microbiological attributes
3.2.P.2.6	Compatibility		Compatibility
3.2.P.3	Manufacture		Manufacture
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)		Manufacturer(s)
3.2.P.3.2	Batch formula		Batch formula
3.2.P.3.3	Manufacturing Process and Process Control		Manufacturing Process and Process Control
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates		Control of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation		Process Validation and/or Evaluation
3.2.P.4	3.2.P.4 Control of Excipients [compendial]		3.2.P.4 Control of Excipients [compendial]
3.2.P.4.1	Specifications		Specifications

3.2.P.4.2	Analytical Procedures	II.C.P.4.2	Analytical Procedures
3.2.P.4.3	Validation of analytical procedures	II.C.P.4.2.1	Validation of analytical procedures
3.2.P.4.4	Justification of specification	II.C.P.4.2.2	Justification of specification
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal origin	II.C.P.4.3	Excipients of Human or Animal Origin
3.2.P.4.6	Novel excipients	II.C.P.4.4	Novel Excipients
3.2.P.5	Control of Drug Product	II.C.P.5	Control of Finished Product
3.2.P.5.1	Specification(s)	II.C.P.5.1	Specification
3.2.P.5.2	Analytical procedures	II.C.P.5.2	Analytical Procedures
3.2.P.5.3	Validation of analytical procedures	II.C.P.5.3	Validation of Analytical Procedures
3.2.P.5.4	Batch analyses	II.C.P.5.4	Batch analyses
3.2.P.5.5	Characterization of impurities	II.C.P.5.5	Characterisation of Impurities
3.2.P.5.6	Justification of specification	II.C.P.5.6	Justification of Specification(s)
3.2.P.6	Reference standards or Materials	II.C.P.6	Reference Standards or Materials
3.2.P.7	Container closure system	II.C.P.7	Container Closure System
3.2.P.8	Stability	II.C.P.8	Stability
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	II.C.P.8.1	Stability Summary and Conclusions
3.2.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment	II.C.P.8.2	Post-approval stability protocol and stability commitment
3.2.P.8.3	Stability data	II.C.P.8.3	Stability data
NA	NA	II.C.P.9	Product Interchangeability Equivalence Evidence
3.2.A	Appendices	II.C.A	Appendices
3.2.A.1	Facilities and Equipments [name, manufacturer 1]	NA	N/A
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)	II.C.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)
3.2.A.3	Excipients	II.C.A.3	Excipients
3.2.R	Regional Information	II.C.R	Regional Information
3.3	Literature references	II.D	Literature References
MODULE 4			
4	nonclinical-study-reports	III	nonclinical-documents
NA	NA	III.A	ToC
4.2	Nonclinical study reports	III.D	Nonclinical study reports
4.2.1	Pharmacology	III.D.2	Pharmacology
4.2.1.1	Primary pharmacodynamics	III.D.2.1	Primary pharmacodynamics
4.2.1.2	Secondary Pharmacodynamics	III.D.2.2	Secondary Pharmacodynamics
4.2.1.3	Safety Pharmacology	III.D.2.3	Safety Pharmacology
4.2.1.4	Pharmacodynamic Drug Interactions	III.D.2.4	Pharmacodynamic Drug Interactions
4.2.2	Pharmacokinetics	III.D.3	Pharmacokinetics
4.2.2.1	Analytical Methods and Validation Reports	III.D.3.1	Analytical Methods and Validation Reports
4.2.2.2	Absorption	III.D.3.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution	III.D.3.3	Distribution
4.2.2.4	Metabolism	III.D.3.4	Metabolism

4.2.2.5	Excretion		III.D.3.5	Excretion
4.2.2.6	Pharmacokinetic Drug Interactions		III.D.3.6	Pharmacokinetic Drug Interactions
4.2.2.7	Other Pharmacokinetic studies		III.D.3.7	Other Pharmacokinetic studies
4.2.3	Toxicology		III.D.4	Toxicology
4.2.3.1	Single-dose toxicity		III.D.4.1	Single-dose toxicity
4.2.3.2	Repeat dose toxicity		III.D.4.2	Repeat dose toxicity
4.2.3.3	Genotoxicity		III.D.4.3	Genotoxicity
4.2.3.3.1	In-vitro		III.D.4.3.1	In-vitro
4.2.3.3.2	In-vivo		III.D.4.3.2	In-vivo
4.2.3.4	Carcinogenicity		III.D.4.4	Carcinogenicity
4.2.3.4.1	Long-term Studies		III.D.4.4.1	Long-term Studies
4.2.3.4.2	Short- or medium-term studies		III.D.4.4.2	Short- or medium-term studies
4.2.3.4.3	Other studies		III.D.4.4.3	Other studies
4.2.3.5	Reproductive and developmental Toxicity		III.D.4.5	Reproductive and developmental Toxicity
4.2.3.5.1	Fertility and early embryonic development		III.D.4.5.1	Fertility and early embryonic development
4.2.3.5.2	Embryo-fetal development		III.D.4.5.2	Embryo-fetal development
4.2.3.5.3	Prenatal and postnatal development, including maternal function		III.D.4.5.3	Prenatal and postnatal development, including maternal function
4.2.3.5.4	Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated		III.D.4.5.4	Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated
4.2.3.6	Local tolerance		III.D.4.6	Local tolerance
4.2.3.7	Other toxicity Studies		III.D.4.7	Other toxicity Studies
4.2.3.7.1	Antigenicity		III.D.4.7.1	Antigenicity
4.2.3.7.2	Immunotoxicity		III.D.4.7.2	Immunotoxicity
4.2.3.7.3	Mechanistic studies		III.D.4.7.3	Mechanistic studies
4.2.3.7.4	Dependence		III.D.4.7.3	Dependence
4.2.3.7.5	Metabolites		III.D.4.7.4	Metabolites
4.2.3.7.6	Impurities		III.D.4.7.5	Impurities
4.2.3.7.7	Other		III.D.4.7.6	Other
4.3	Literature references		III.E	Literature references
MODULE 5			PART IV	
5	clinical-study-reports		IV	clinical-documents
NA	NA		IV.A	ToC
5.2	Tabular listing of all clinical studies		IV.D	Tabular listing of all clinical studies
5.3	Clinical Study Reports		IV.E	Clinical Study Reports
5.3.1	Reports of Biopharmaceutic studies		IV.E.1	Reports of Biopharmaceutic studies
5.3.1.1	Bioavailability study reports		IV.E.1.1	Bioavailability study reports
5.3.1.2	Comparative bioavailability and bioequivalence study reports		IV.E.1.2	Comparative bioavailability and bioequivalence study reports
5.3.1.3	In vitro-In vivo Correlation Study Reports		IV.E.1.3	In vitro-In vivo Correlation Study Reports

5.3.1.4	Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies	IV.E.1.4	Reports of Bioanalytical and Analytical Methods for Human Studies
5.3.2	Reports of Studies pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials	IV.E.2	Reports of Studies pertinent to Pharmacokinetics using Human Biomaterials
5.3.2.1	Plasma Protein Binding Study Reports	IV.E.2.1	Plasma Protein Binding Study Reports
5.3.2.2	Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction studies	IV.E.2.2	Reports of Hepatic Metabolism and Drug Interaction studies
5.3.2.3	Reports of Studies Using Other Human Biomaterial	IV.E.2.3	Reports of Studies Using Other Human Biomaterial
5.3.3	Reports of Human Pharmacokinetic (PK) studies	IV.E.3	Reports of Human Pharmacokinetic (PK) studies
5.3.3.1	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports	IV.E.3.1	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.2	Patient PK and Initial Tolerability Study Reports	IV.E.3.2	Patient PK and Initial Tolerability Study Reports
5.3.3.3	Intrinsic Factor PK Study Reports	IV.E.3.4	Intrinsic Factor PK Study Reports
5.3.3.4	Extrinsic Factor PK Study Reports	IV.E.3.5	Extrinsic Factor PK Study Reports
5.3.3.5	Population PK Study Report	IV.E.3.3	Population PK Study Report
5.3.4	Reports of Human Pharmacodynamic (PD) studies	IV.E.4	Reports of Human Pharmacodynamic (PD) studies
5.3.4.1	Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports	IV.E.4.1	Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports
5.3.4.2	Patient PD and PK/PD Study Reports	IV.E.4.2	Patient PD and PK/PD Study Reports
5.3.5	Reports of Efficacy and Safety Studies	IV.E.5	Reports of Efficacy and Safety Studies
5.3.5.1	Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed indication	IV.E.5.1	Study Reports of Controlled Clinical Studies Pertinent to the Claimed indication
5.3.5.2	Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	IV.E.5.2	Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies
5.3.5.3	Reports of Analyses of Data from More Than One Study	IV.E.5.3	Reports of Analyses of Data from More Than One Study
5.3.5.4	Other Clinical Study Reports	IV.E.5.5	Other Clinical Study Reports
5.3.6	Reports of Post-Marketing Experience	IV.E.6	Reports of Post-Marketing Experience
5.3.7	Case Report Forms and Individual Patient listing	IV.E.7	Case Report Forms and Individual Patient listing
5.4	Literature References	IV.F	Literature References

**ANNEXE II – Procedure pour evaluer l’acceptabilite de principe des vaccins
achetes par les institutions des Nations Unis - Annexe 1 : dossier produit**

Annexe 1 :

Dossier du produit

Le dossier du produit est un abrégé (1 ou 2 volumes) contenant les renseignements du moment sur le produit devant être fourni aux institutions des Nations Unies. Il présente des informations sur la composition du produit, le procédé de fabrication, les tests subis, la stabilité, l'étiquetage, l'expérience clinique et les informations disponibles sur son innocuité après commercialisation.

Pour les évaluations initiales, un dossier du produit doit être soumis pour chaque vaccin à étudier. Pour les vaccins associés, des renseignements doivent être fournis sur chacune des composantes du vaccin et sur l'association elle-même. Si l'on évalue un vaccin associé et que les versions monovalentes des antigènes présents dans l'association sont également évaluées, les renseignements fournis pour les vaccins monovalents (jusqu'au produit en vrac concentré) peuvent être utilisés pour l'évaluation des associations ou, à l'inverse, les renseignements concernant chaque antigène figurant dans le dossier du vaccin associé peuvent être utilisés pour évaluer les vaccins monovalents (jusqu'au niveau du produit en vrac concentré).

Le dossier du produit doit contenir les éléments suivants :

Chapitre 1 : Renseignements d'ordre général

- 1.1 Des renseignements succincts sur la firme (y compris le nom et l'adresse du site de production, les numéros de téléphone, de télécopie et ceux à disposition 24 heures sur 24, ainsi que les principaux contacts de la firme) et la relation avec d'autres établissements où certaines étapes de la fabrication ou des tests peuvent être effectués.
- 1.2 La liste des activités de fabrication pharmaceutiques et non pharmaceutique menées sur le site de production telles qu'autorisées par l'autorité nationale de réglementation. Cette information doit également être communiquée pour les sous-traitants.
- 1.3 Une brève description du site de production (taille, lieu et environnement immédiat). Enumérer les bâtiments présents sur le(s) site(s), ou fournir un plan du site, en indiquant pour chacun les activités de fabrication, de contrôle et de stockage qui s'y déroulent.
- 1.4 Le nombre d'employés engagés dans la production, le contrôle de la qualité, le stockage et la distribution du produit.

-
- 1.5 Le recours à une assistance scientifique, analytique ou à toute autre assistance technique extérieure en relation avec la fabrication et l'analyse, y compris l'entretien et la validation du matériel et/ou d'autres installations. En cas de sous-traitance de la fabrication ou des tests appliqués à une partie du procédé, on fournira des renseignements sur la façon dont on évalue l'observance des BPF par le sous-traitant.
 - 1.6 Une brève description du système de gestion de la qualité de la firme responsable de la fabrication.
 - 1.7 Une description succincte du système de vérification interne et du programme de vérification des fournisseurs des matières premières.

Chapitre 2 : Personnel

- 2.1 Fournir un organigramme montrant la relation entre les différents secteurs, notamment l'assurance de la qualité, la production et le contrôle de la qualité, en indiquant le nom des membres du personnel importants (chefs de production, de l'assurance de la qualité, du contrôle de la qualité, de l'entreposage, des services techniques).
- 2.2 Indiquer les qualifications professionnelles, l'expérience et les responsabilités du personnel occupant les postes clés.
- 2.3 Donner un aperçu des dispositions prises pour la formation de base et la formation en cours d'emploi et de la façon dont les dossiers sont tenus.
- 2.4 Indiquer quelles sont les exigences pour le personnel assurant la production, notamment en ce qui concerne le statut vaccinal du personnel de production et du personnel extérieur sous contrat de service et qui pénètre dans les zones de production.

Chapitre 3 : Locaux et matériel

Ils seront soigneusement examinés au cours de la visite sur le site de production. Toutefois, les renseignements préliminaires suivants doivent être fournis :

- 3.1 Un plan simple, valide et une description des zones de fabrication et de contrôle de la qualité. Les plans doivent indiquer l'échelle, la circulation de l'air et les flux de matériel, de produits, de personnel et de déchets (il n'est pas nécessaire de fournir des plans d'architecte ou des dessins techniques), les catégories de pièces et les groupes de traitement de l'air par pièce.
- 3.2 Décrire la nature de la construction et du second oeuvre, des zones de fabrication et de contrôle de la qualité.
- 3.3 Une description des systèmes de ventilation dans les zones de fabrication et de contrôle de la qualité. Davantage de détails devraient être fournis concernant les zones critiques présentant des risques éventuels de contamination par l'air (il est souhaitable de fournir des schémas des systèmes). Il convient de joindre la classification des salles d'atmosphère contrôlée utilisées pour la fabrication des produits stériles. Une description du programme de surveillance environnementale est demandée.
- 3.4 Des renseignements sur les zones spéciales réservées à la manipulation des matières hautement toxiques, dangereuses ou sensibilisantes.

-
- 3.5 Une description des systèmes d'alimentation en eau (il est souhaitable de fournir des schémas des systèmes, montrant les réservoirs, les boucles de dilatation, les points d'utilisation et les points d'échantillonnage), y compris les méthodes et calendriers d'assainissement. Une description des tests de contrôle de la qualité et des calendriers suivant lesquels ils sont appliqués est demandée.
 - 3.6 Une description du système de maintenance (description des programmes d'entretien préventif envisagés et du système de tenue des registres).
 - 3.7 Une énumération et une brève description des principaux appareils de production et matériels de laboratoire de contrôle.
 - 3.8 Pour les produits qui demandent une installation séparée (par exemple le vaccin antitétanique, le BCG), décrire selon quelles modalités la séparation est assurée.
 - 3.9 Une description des procédures de qualification et de validation, y compris des systèmes d'enregistrement et de contrôle informatisés. Une description du schéma directeur de validation est nécessaire.
 - 3.10 Une brève description des procédures de nettoyage des zones de fabrication et du matériel et, concernant les zones à usage multiple, le système de nettoyage et les tests appliqués entre les activités.

Chapitre 4 : Composition du vaccin, présentations et calendriers d'administration

- 4.1 Indiquer la composition du produit.
- 4.2 Décrire les présentations mises à la disposition des institutions des Nations Unies, y compris le diluant (s'il y a lieu), les produits associés, les formes, les volumes des doses, le type de récipients, les PCV utilisées et les dispositifs d'application (par ex. les seringues) devant être fournis avec le vaccin, le cas échéant.
- 4.3 Indiquer le calendrier recommandé et la voie d'administration.
- 4.4 Fournir : des échantillons d'étiquettes, de boîtes et de notices de conditionnement devant être utilisées pour l'approvisionnement des institutions des Nations Unies (en anglais), des échantillons de flacons ou d'ampoules de diluants et les étiquettes correspondantes. Des versions en français, espagnol, russe et portugais doivent être disponibles avant de commencer à approvisionner les institutions des Nations Unies.
- 4.5 Inclure un exemplaire du protocole récapitulatif du lot à fournir aux institutions des Nations Unies (pour suivre le modèle recommandé par l'OMS).

Chapitre 5 : Production⁸

5.1 Fournir les formules de fabrication :

- a) pour la production de chaque antigène présent dans le vaccin (volumes du fermentateur ou de la culture pour chaque taille de lot en vrac s'il y a lieu et volumes moyens de produit en vrac par cycle de production) ;
- b) la formule de constitution des lots pour chaque taille de lot de produit en vrac final formulé ;
- c) le nombre approximatif de flacons et de doses pour chaque taille de récipient et chaque présentation ;
- d) le système de numérotation des lots pour les produits intermédiaires et finals.

Un exemplaire de la formule originale complète (dossier du lot en blanc) pour une taille de lot serait souhaitable.

5.2 Fournir une description des procédés de fabrication (depuis la banque de cellules-mères et les virus de semence selon le cas) et de la caractérisation du produit, assortie d'un organigramme détaillé montrant :

- a) chaque étape de la fabrication ;
- b) l'endroit (bâtiment/pièce) où a lieu chaque étape et les transferts vers d'autres bâtiments/sites, le cas échéant ;
- c) les tests de contrôle de la qualité effectués en cours de production sur tous les produits intermédiaires et finals ;
- d) l'identification de tout procédé ou test effectué par des sous-traitants chargés de la production ou des tests ;
- e) les durées et températures de conservation des produits intermédiaires.

Concernant les vaccins recombinés, une description de la construction et de la caractérisation du vecteur recombiné ainsi que l'origine de la banque de cellules-mères des constructions doivent être fournies. Des détails sur la fabrication et le contrôle de la qualité des adjuvants et diluants éventuels doivent également y figurer.

5.3 Décrire la politique générale suivie pour la validation du procédé. Enumérer les activités de validation du procédé effectuées.

5.4 Résumer les dispositions prises pour la manipulation des matières premières, des matériaux d'emballage, des produits en vrac et finis, y compris l'échantillonnage, la quarantaine, la mise en circulation et le stockage.

5.5 Récapituler les dispositions prises pour la manipulation des matières et produits rejetés et les procédures relatives à leur destruction.

* Les normes ou lignes directrices recommandées par l'OMS et les spécifications de l'appel d'offres de l'institution des Nations Unies doivent être appliquées. Pour chaque test particulier effectué, la norme internationale appliquée doit être identifiée.

Chapitre 6 : Contrôle de la qualité

6.1 Matières premières

6.1.1 Enumérer les tests de contrôle réalisés sur les matières premières, avec caractérisation appropriée des produits de départ :

- a) liste des matières premières répondant aux spécifications des recueils en indiquant la pharmacopée ;
- b) liste des matières premières répondant aux spécifications de l'établissement y compris les tests effectués et les spécifications ;
- c) liste des produits biologiques de départ (d'origine humaine ou animale) accompagnée des renseignements relatifs aux normes permettant d'éviter tout risque lié à l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) et à d'autres maladies humaines (VIH, hépatites, etc.) dans le produit final ;
- d) liste des milieux et de leurs ingrédients, des tests effectués et des spécifications.

6.1.2 Enumérer les tests de contrôle effectués sur l'étiquetage et les matériaux d'emballage, y compris les matériaux d'emballage primaires et secondaires.

6.1.3 Décrire les critères de qualification des fournisseurs de matières premières et les certificats correspondants.

6.2 Produits intermédiaires (le cas échéant)

6.2.1 Enumérer les tests systématiquement effectués et les spécifications des produits intermédiaires. Joindre des exemplaires des modes opératoires normalisés (MON) des tests critiques de contrôle de la qualité (des copies non contrôlées ou une description succincte de la méthode et des critères de répétition des tests sont acceptables).

6.2.2 Enumérer les activités de validation des tests menées à bien.

6.3 Produits finis

6.3.1 Enumérer les tests appliqués systématiquement et les spécifications du produit final. Joindre des copies des MON pour les tests critiques de contrôle de la qualité (des copies non contrôlées ou une description succincte de la méthode et des critères de répétition des tests sont acceptables).

6.3.2 Enumérer les activités de validation des tests menées à bien.

6.3.3 Fournir la liste des lots finals rejetés en interne au cours des deux années précédentes et les raisons de leur rejet.

Chapitre 7 : Stabilité

7.1 Fournir des renseignements sur les tests de stabilité pratiqués sur les produits intermédiaires :

- a) durée d'utilisation fixée et conditions de stockage ;
- b) méthodes et spécifications du contrôle de la qualité, et raisons justifiant le choix des tests de détermination de la stabilité ;
- c) identification des dates de fabrication des lots, des numéros de lots, du flacon et du volume de la dose, ainsi que de l'échelle de production.

Les résultats des dosages quantitatifs doivent être exprimés sous la forme d'une valeur numérique comportant les limites appropriées et non pas les mentions « bon » ou « mauvais ».

7.2 Fournir les renseignements sur les tests de stabilité appliqués aux produits finis :

- a) durée d'utilisation fixée et conditions de conservation ;
- b) méthodes et spécifications du contrôle de la qualité, et raisons du choix des tests de détermination de la stabilité ;
- c) identification des dates de fabrication des lots, des numéros de lots, du flacon et du volume de la dose, ainsi que de l'échelle de production.

Les résultats des dosages quantitatifs doivent être exprimés sous la forme d'une valeur numérique comportant les limites appropriées et non pas les mentions « bon » ou « mauvais ».

7.3 Fournir des renseignements sur les tests de stabilité appliqués aux diluants et aux vaccins reconstitués lorsqu'il s'agit de vaccins lyophilisés.

7.4 Décrire la politique visant à fixer la date de fabrication de chaque constituant et du produit final (par exemple vaccin associé), ainsi que des diluants, le cas échéant.

Chapitre 8 : Expérience clinique

Note 1 : Les études cliniques doivent avoir été conçues et menées de façon à satisfaire aux principes de l'OMS et des BPC internationales. Les demandeurs doivent consulter les trois documents appartenant à la Série de Rapports techniques de l'OMS qui suivent:

- 1) OMS, Série de Rapports techniques, N° 924 (2004). *Annexe 1 : WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: Regulatory expectations.*
- 2) OMS, Série de Rapports techniques (sous presse) : *WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines* (à l'état de projet final).
- 3) OMS, Série de Rapports techniques, N° 850 (1995). *Annexe 3 : Lignes directrices relatives aux bonnes pratiques cliniques (BPC) pour l'essai des médicaments.*

D'autres documents d'orientation tels que les lignes directrices de l'International Conference on Harmonisation (ICH) sont également utiles.

Note 2 : Concernant les vaccins dont l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue pour la première fois il y a un certain nombre d'années, il est possible que beaucoup ou l'ensemble des essais cliniques n'aient pas été effectués ni surveillés conformément aux normes internationales actuelles. Pour ces vaccins, toutes les sections doivent être remplies, mais en insistant particulièrement sur les informations fournies dans les sections 8.1.1, 8.1.5, 8.2.1 et 8.2.2 de façon à bien établir des antécédents d'utilisation sûre et efficace.

Note 3 : Dans certains cas, lorsque les renseignements reçus concernant les sections détaillées ci-après ne sont pas suffisants ni assez clairs, ou demandent des éclaircissements ultérieurs, l'OMS peut demander au demandeur de soumettre les données brutes.

8.1 Renseignements relatifs aux essais cliniques

8.1.1 Aperçu de l'essai clinique parrainé par le demandeur

Le parrain doit fournir une liste de tous les essais cliniques effectués dans tous les pays qui concernent la demande de présélection par l'OMS. Celle-ci doit comprendre toutes les études parrainées par le demandeur avant et après l'autorisation de mise sur le marché initiale, qu'elles aient été ou non soumises auparavant à(aux) l'ANR du(des) pays dans le(s)quel(s) le produit est autorisé. Pour chaque étude figurant sur la liste, les renseignements suivants sont demandés :

- type d'étude
- justification de sa mise en oeuvre
- localisation géographique des sites d'étude
- dates de l'étude
- nombre et âge des sujets
- compte rendu des conclusions finales relatives à l'innocuité et à l'immunogénicité
- date d'approbation du protocole par l'ANR, le cas échéant
- degré d'observance des BPC, y compris sur le plan éthique.

Toutes les publications et résumés concernant ces essais doivent accompagner la demande d'évaluation à la section 8.1.1.

De plus, le demandeur devra donner la liste de tous les essais en cours et fournir le détail du plan d'étude et la date à laquelle les résultats sont attendus.

8.1.2 Autres essais menés avec le produit du demandeur

De plus, le demandeur devra s'efforcer de fournir une liste de tous les essais en rapport avec la demande qui n'ont pas été parrainés par lui, mais dans lesquels son produit a été évalué.

Cette liste doit être compilée à partir des publications recensées au moyen d'une recherche extensive dans la littérature (dont le détail doit être fourni) et, dans les cas d'accords de co-homologation, de toute autre firme détenant une autorisation de mise sur le marché ou un droit à commercialiser le même produit.

8.1.3 Résumé clinique

Fournir un résumé et une interprétation détaillés des données relatives à l'innocuité et à l'efficacité du produit, obtenues à partir des études cliniques effectuées avant autorisation de mise sur le marché et de toutes les études effectuées après commercialisation qui vont dans le sens des informations à l'usage des prescripteurs actuels. Ce résumé doit porter une attention particulière à toutes les données qui concernent l'utilisation du produit dans le monde selon les calendriers recommandés par l'OMS. En l'absence de telles données, le résumé doit fournir une justification préclinique et/ou clinique de l'extrapolation des données existantes aux situations probables dans lesquelles le produit sera utilisé après sa présélection, si le vaccin est présélectionné. Ce résumé doit venir compléter, et non pas remplacer, le résumé rédigé par un expert clinique indépendant décrit à la section 8.1.5.

8.1.4 Comptes rendus d'évaluation

Dans la mesure du possible, le demandeur doit fournir les sections cliniques des comptes rendus d'évaluation de l'ANR du pays d'origine et/ou du pays où le produit a été autorisé pour la première fois. Les comptes rendus d'évaluation fournis pour l'homologation initiale et pour toute modification ultérieure de l'autorisation de mise sur le marché en raison de changement concernant les données cliniques sont également demandés.

8.1.5 Compte rendu de l'expert clinique

Fournir un compte rendu d'un expert clinique indépendant sur les études cliniques si l'on cherche à justifier le fait de soumettre des données cliniques qui ne répondent pas complètement aux dispositions de la section 8.1.3. C'est-à-dire si la demande de présélection est basée sur l'extrapolation des données cliniques existantes aux conditions probables d'utilisation après présélection. De plus, lorsque les données sont anciennes ou que l'on a un doute concernant les aspects éthiques ou réglementaires de l'essai, le compte rendu doit évoquer le degré d'observance des recommandations relatives aux BPC de l'OMS et des règles actuelles relatives aux essais précliniques et cliniques effectués au moyen de vaccins.

8.1.6 Etudes précliniques parrainées par le demandeur

Fournir une liste simple de toutes les études précliniques qui ont été parrainées par le demandeur pour appuyer l'utilisation du produit dans des essais cliniques chez l'homme, ou des changements importants au niveau de la fabrication et de l'utilisation. Faire figurer dans cette liste toutes les conclusions importantes. Pour les études précliniques effectuées après l'homologation initiale, indiquer les raisons de ces études. Tout autre compte rendu particulièrement pertinent concernant l'innocuité du produit, qu'il ait été ou non rédigé par le demandeur, doit être fourni.

8.2 Documentation relative à l'innocuité

Les données relatives à l'innocuité doivent être soumises aussi bien dans le cas d'une demande initiale d'évaluation en vue d'une présélection que pour une réévaluation.

8.2.1 Evaluation initiale de vaccins qui sont sur le marché depuis longtemps ou réévaluation de vaccins déjà présélectionnés.

Fournir un compte rendu des méthodes qu'applique le demandeur pour le recueil, la notification et l'évaluation des manifestations indésirables.

Fournir une liste de toutes les MAPI signalées pour le vaccin en question au cours des cinq dernières années ou depuis la dernière réévaluation de l'OMS. Dans la mesure du possible, les demandeurs doivent indiquer, d'après les rapports reçus, les types de réactions, numéros de lots, date et lieu de la vaccination, initiales et âge du malade et, pour les vaccinations en série, le numéro de la dose. Un jugement indiquant la gravité/non-gravité de la manifestation et si celle-ci pouvait ou non être attendue (compte tenu des informations à l'usage des prescripteurs) doit être communiqué lorsque c'est possible d'après les données rassemblées. Une évaluation de la relation avec le vaccin établie par un clinicien et, le cas échéant, par la firme demandeuse, ou son expert clinique indépendant, doit être incluse.

Dans le cas où les mises à jour périodiques de l'ICH concernant l'innocuité sont disponibles (PSUR), elles peuvent être soumises. Les renseignements concernant d'autres régions géographiques doivent être ajoutés à ceux fournis dans ces rapports.

8.2.2 Vaccins ayant récemment reçu l'AMM

Dans le cas des vaccins qui ont récemment reçu une AMM, fournir des informations sur toute étude de phase IV en cours, ou sur toute surveillance active du profil d'innocuité qui aurait lieu.

8.2.3 Documentation des manifestations indésirables graves

Pour les manifestations indésirables graves signalées au cours des cinq dernières années ou depuis que le vaccin est commercialisé (si cela fait moins de cinq ans), fournir la description la plus complète possible de chaque cas, y compris toute information concernant les études menées, les mesures prises, le traitement du malade et l'issue.

Chapitre 9 : Données relatives à la production et à la distribution

- 9.1 Fournir des données sur la quantité de produit fini distribuée au niveau national et exportée au cours des trois années précédentes. Enumérer les différentes présentations séparément et indiquer si la liste fournit le nombre de flacons et le nombre de doses distribuées.
- 9.2 Fournir une liste des pays où le produit est homologué (c'est-à-dire où il a reçu une autorisation de mise sur le marché) et fourni.
- 9.3 Récapituler les dispositions prises et le système d'enregistrement utilisé pour la distribution, notamment le processus de mise en circulation appliqué par le fabricant et l'ANR.
- 9.4 Indiquer brièvement quelles sont les méthodes d'emballage pour les expéditions internationales (y compris la taille des boîtes, les volumes de colisage, etc.). Fournir les protocoles de validation et les rapports concernant les boîtes d'expédition à utiliser pour approvisionner les Nations Unies. Les recommandations formulées dans la version la plus récente des *WHO Guidelines on the international packaging and shipping of vaccines* doivent être suivies.

- 9.5 Indiquer les dispositions prises pour le traitement des plaintes et les rappels de produit. Préciser le système d'enquête conduisant au rappel, les procédures de mise en oeuvre des mesures correctives et indiquer quelles sont les exigences réglementaires en cas de rappel d'un produit.
- 9.6 Indiquer la quantité de produit fini fourni annuellement aux institutions des Nations Unies. Recenser les différentes présentations séparément et indiquer si la liste donne le nombre de flacons ou le nombre de doses distribués.
- 9.7 Indiquer la quantité de vaccin en vrac destinée aux institutions des Nations Unies fournie aux sous-traitants chargés de la répartition/de l'emballage final (les énumérer séparément).

Chapitre 10 : Le point sur les mesures prises par l'autorité de réglementation concernant le produit

- 10.1 Fournir une copie des documents réglementaires :
 - a) autorisations de mise sur le marché de toutes les formulations ;
 - b) renseignements concernant les refus, retraits ou suspensions, y compris ceux engagés à l'initiative du fabricant ;
 - c) certificat de BPF ou l'équivalent.

En outre, si le fabricant souhaite fournir les rapports d'inspection des ANR ou autres autorités de réglementation, y compris d'éventuelles mesures de suivi, ces rapports pourront être utiles lors de l'examen de l'OMS car ils peuvent permettre de simplifier en conséquence la visite sur le site de production.
- 10.2 Fournir une liste des lots rejetés par l'ANR, le cas échéant.
- 10.3 Indiquer les restrictions de distribution ou les rappels, notamment les rappels engagés à l'initiative du fabricant.
- 10.4 Indiquer les suspensions d'essais cliniques, y compris celles engagées à l'initiative du fabricant.
- 10.5 Indiquer les modifications apportées au dosage ou au calendrier.
- 10.6 Fournir des informations sur les changements survenus dans les populations cibles ou les indications.
- 10.7 Dresser la liste des inspections effectuées par les ANR au cours des deux années précédentes, notamment les questions abordées lors de chaque inspection.
- 10.8 Dresser la liste des inspections effectuées par des autorités étrangères au cours des deux années précédentes, y compris les questions abordées lors de chaque inspection.

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

NOM – Prénoms : MORINEAU Claire

Titre de la Thèse : Les stratégies d'accès des vaccins au marché public dans les pays de l'Asie du Sud Est

Résumé de la thèse :

Dix pays de l'Asie du Sud Est, pays en voie de développement, se sont regroupés en 1967 pour créer la zone ASEAN. Ces pays essayent depuis 1990 d'harmoniser leur réglementation pharmaceutique afin d'éliminer les barrières commerciales entre les pays. Cependant, à l'heure actuelle, chaque pays possède toujours ses propres exigences et un marché public qui lui est spécifique.

Un vaccin est un produit de santé particulier, véritable enjeu de santé public, contrôlé par les gouvernements et surveillé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Il s'ancre dans une politique de santé nationale, soutenue par l'Alliance GAVI (*Global Alliance for Vaccines and Immunisation*) et les Organisations des Nations Unies qui mettent en place des programmes d'aides financières et définissent des listes de vaccins standardisés à coût réduit.

Afin de pouvoir accéder au marché public, un vaccin doit au préalable passer par plusieurs étapes. L'industriel doit donc prendre en compte l'ensemble des spécificités réglementaires nationales, du mode de fonctionnement du marché mondial des vaccins et des particularités inhérentes à chaque marché public et aux procédures d'appel d'offres.

Le mode de fonctionnement du marché public des vaccins en ASEAN et ses différents acteurs est tout d'abord décrit afin de comprendre les problématiques auxquelles un industriel est confronté.

Dans un deuxième temps, cette thèse analyse l'ensemble des stratégies dont il dispose pour pouvoir mettre un nouveau vaccin sur le marché public.

MOTS CLES

REGLEMENTATION PHARMACEUTIQUE – ASEAN – ENREGISTREMENT – VACCIN – ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE – MARCHE PUBLIC - AMM

JURY

PRESIDENT Mme Christine Herrenknecht, Professeur de Chimie Analytique
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESSEURS Mme Hélène GAUTIER, Maître de Conférences en Pharmacie Galénique
Faculté de Pharmacie de Nantes
Mr Jean-Baptiste NICOLLET, Pharmacien Affaires Réglementaires
Sanofi Pasteur, Singapour
Mme Céline BREDA, Pharmacien Directeur des Opérations Pharmaceutiques
Valneva, Nantes

Adresse de l'auteur : 4 allée du Marais, 44230 St Sébastien sur Loire